Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

INSULIN- UND WACHSTUMSHORMONSEKRETION NACH EINEM ARGININPROVOKATIONSTEST BEI VERSCHIEDENEN MINDERWUCHSFORMEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Claudia Hornung geb. Schmidt
aus Stuttgart

1985

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

INSULIN- UND WACHSTUMSHORMONSEKRETION NACH EINEM ARGININPROVOKATIONSTEST BEI VERSCHIEDENEN MINDERWUCHSFORMEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Claudia Hornung geb. Schmidt
aus Stuttgart

1985

Dekan: Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter: Professor Dr. J. R. Bierich
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. J. R. Bierich danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Durchführung der Arbeit.
Mein Dank gilt ebenfalls meiner Mutter für die Ausführung der Schreibarbeiten und Herrn Sizonenko für die freundliche Überlassung von Kontrollwerten.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0004

Insulin - und Wachstumshormon-Sekretion nach einem Argininprovokationstest bei verschiedenen Minderwuchsformen.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Insulin	1
1.1	Geschichte des Insulins	1
1.2	Chemische Struktur	2
1.3	Vorkommen, Speicherung und Metabolismus	2
1.4	Biosynthese	5
1.5	Insulinsekretion	7
1.6	Wirkungen des Insulin	12
1.7	Insulin als Wachstumsfaktor	15
2	Wachstumshormon	17
2.1	Geschichte des Wachstumshormons	17
2.2	Chemische Struktur	18
2.3	Vorkommen, Speicherung und Matabolismus	21
2.4	Biosynthese	22
2.5	Sekretion	22
2.6	Wirkung des WH	3o
2.7	Klinische Tests zur somatotropen Funktion des HVL	39
3	Wachstum	39
3.1	Wachstumsvoraussetzungen	39
3.2	Wachstumsphasen	43
3.3	Wachstumsstörungen	47
4	Untersuchungsplan, Material und Methoden	59
4.1	Untersuchungsplan	59
4.2	Patientengut	6o
4.3	Methoden	64
5	Resultate	65
5.1	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung $kEV\text{-}P_I$	67
5.2	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung $kEV\text{-}P_{II}$	69
5.3	Hypophysärer Minderwuchs	71
5.4	Hypothyreose	72
5.5	Small for Date	73

5.6 Chromosomaler Minderwuchs 74
6 Diskussion 75
6.1 Diskussion der Ergebnisse 75
6.2 Beurteilung des Argininprovokationstestes. 8o
7 Zusammenfassung 84
Quellenverzeichnis der Abbildungen 85
Literaturverzeichnis 86
Anhang: Tabellen 1oo

1 Insulin

1.1 Geschichte des Insulins

Obwohl schon 1550 v.Chr. einzelne Symptome des Insulinmangels als einheitliches Krankheitsbild beschrieben wurden,erkannten erst Minkowski (1858-1931) und von Mering (1849-1908) im Versagen des endokrinen Pankreasanteiles die Ursache des Diabetes mellitus. Walter Schulze und Leonid Ssoboleff bewiesen, daß der endokrine Pankreasanteil mit den 1869 von Langerhans (1847-1888) entdeckten "Langerhansschen Inseln" identisch ist. Minkowski, aber auch Gustave-Edouard Laguesse (1861-1927) postulierten, daß die Inselzellen ein dem Kohlenhydratstoffwechsel dienliches Sekret produzieren. Bereits 1899 differenzierte Diamare zwischen zwei verschiedenen Inselzellsorten, die 1907 von Lane als α- und ß-Zellen bezeichnet wurden. 1909 nannte Jean de Meyer das hypothetische Hormon der Inselzellen "Insulin".
Sehr große Schwierigkeiten bereitete die Extraktion von Insulin aus Pankreasgewebe. 1921 beschrieb der Rumäne N. Paulesco die antidiabetische Wirkung seines Pankreasextraktes Pancrèine. In dem gleichen Jahr gelang auch Banting und Best die Reindarstellung von Insulin. Sie waren es auch, die Insulin erstmalig zur Therapie des Diabetes mellitus benutzten. Bereits gegen Ende 1922 wurde ovines und bovines Insulin routinemäßig bei Diabetes mellitus angewandt. 1926 gelang Abel die Herstellung von Insulinkristallen, wodurch die Antigenität gesenkt und eine längere biologische Halbwertzeit erzielt wurde. Mit Einführung von Protamin-Insulin im Jahre 1936 durch Scott und Fisher konnte die Anzahl der täglichen Injektionen bei insulinabhängigen Diabetikern weiter reduziert werden, da durch die Adsorption des Insulins an Protamin, einem Polypeptid, die Metabolisierung verlangsamt wird.
Nachdem 1951 bereits die Aminosäuresequenz der B-Kette des Insulins aufgeklärt worden war, gelang Sanger 1955 die Analyse der gesamten Primär- und Sekundärstruktur. 1963 wurde Insulin zum ersten Mal durch von Meienhofer in-vitro synthetisiert.

1.2 Chemische Struktur

Insulin war mit das erste Proteohormon und gleichzeitig das erste natürliche Protein, das in-vitro synthetisiert werden konnte. Mit einem Molekulargewicht von 5734 besteht es aus 2 parallelen Peptidketten A und B (21 bzw. 51 Aminosäuren), die durch 2 Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Zusätzlich besitzt die Kette A eine intrachenare Disulfidverknüpfung zwischen 2 Cysteinresten in Position 6 und 11 (s. Abbildung 1). Der isoelektrische Punkt des Insulins liegt bei pH 5,6. Während das eigentliche Insulin bei Mensch, Rind und Schwein in der Primärstruktur relativ gering differenziert ist, unterscheidet sich die Hormonvorstufe Proinsulin, die zusätzlich zur A- und B-Kette das C-Peptid (= connecting peptid) enthält, sehr stark in der Aminosäurensequenz des C-Peptids. Da das C-Peptid keinen Einfluß auf die biologische Aktivität des Insulins hat, wirken sich Mutationen in diesem Abschnitt nicht als Selektionsfaktor aus und führen so im Laufe der Evolution zu beträchtlichen Unterschieden. Weitergehende Vergleichsstudien zeigten, daß trotz bestehender Unterschiede in der Primärstruktur menschliches Insulin im Säugetierorganismus,bzw. Säugetierinsulin im menschlichen Organismus biologisch aktiv ist. Deshalb muß die Wirkung von Insulin auf einige wenige Schlüsselstellen zurückzuführen sein.

1.3 Vorkommen, Speicherung und Metabolismus

1.3.1 Vorkommen

Bereits ab der 8.-10. Schwangerschaftswoche wird vom embryonalen Pankreas Insulin produziert. Ab der 10.-12. Schwangerschaftswoche zirkuliert das nicht plazentagängige Insulin in meßbaren Konzentrationen im embryonalen Kreislauf. Während der Fetalzeit reagieren die B-Zellen des Pankreas noch nicht auf kurzfristige Hyperglykämien. Die Stimulierbarkeit der Insulinsekretion durch die Aminosäuren Leucin und Alanin ist dagegen vom Gestationsalter abhängig.

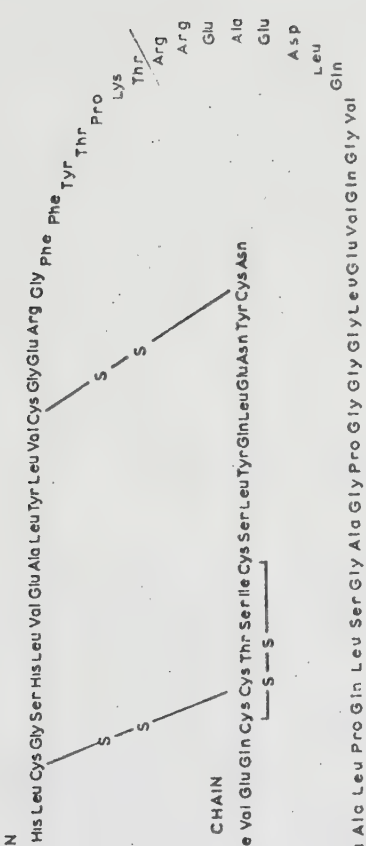


Abbildung 1: Primärstruktur des menschlichen Proinsulins

Beim Erwachsenen liegen die Nüchternkonzentrationen von Insulin im Serum zwischen 5-25 µE/ml. Der Transport des Insulins im Serum erfolgt unter Bindung an α_2-Mikroglobuline. Die biologische Halbwertzeit des Insulins beträgt beim Menschen 3-1o min. Bei Diabetikern, die mit artfremdem Insulin substituiert werden, kann die biologische Halbwertzeit allerdings verlängert sein, da die Bindung an spezifische Antikörper den Abbau verhindert und eine protrahierte Wirkung oder Wirkungsverminderung des Insulins zur Folge hat. Der tägliche Insulinbedarf pankreatektomierter Patienten liegt bei 3o - 6o I.E. Insulin/24 Std. Die Bauchspeicheldrüse eines gesunden Menschen enthält durchschnittlich 25O I.E. Insulin. Die Basalsekretion, die einer zirkadianen Rhythmik unterliegt, wobei die morgendlichen Werte höher als die Mittags- und Abendkonzentrationen sind, beträgt ca. 1o-2o I.E. Insulin/24 Std. (Jarett et.al.,1972).

1.3.2 Speicherung

Das Insulin wird in den ß-Zellen der ca. 1,5 Millionen Inselzellen des Pankreas gebildet und in den Granula als wasserunlöslicher Zinkkomplex in Depotform gespeichert. Eine ß-Zellgranulation bedeutet daher volle Speicher, eine ß-Zelldegranulation dagegen leere Speicher, beim jugendlichen Diabetiker sogar Insulinmangel. Die ß-Zellen, die beim Säugetier den Hauptteil der Inselzellen ausmachen, befinden sich vor allem im Inselzentrum und stehen beinahe ausschließlich mit anderen ß-Zellen in direktem Kontakt.
Die α_1-, α_2- und δ-Zellen, die Somatostatin, Glukagon und Gastrin enthalten, sind dagegen in der Peripherie der Inseln zu finden. Das gesamte Inselgewebe macht ca. 1-3 % des Pankreas aus.
Insulin wird in einem Zwei-Speicher-System (Porte, 1969) aufbewahrt. Der kleinere der beiden Speicher, der etwa 2 % des Gesamtinsulins enthält, ist für eine rasche Insulinfreisetzung bei Blutzuckerschwankungen zuständig. Die Sekretionsrate dieses Speichers wird von der Glukosetoleranz, der Basalsekretion und dem aktuellen Speicherinhalt beeinflußt.

Der große Speicher ist für die Basalsekretion von Insulin und die Wiederauffüllung des kleinen Speichers verantwortlich, wobei die Basalsekretion von der absoluten Blutzucker-Konzentration abhängig ist. Dieses "Two-Pool-System" erklärt die nicht lineare Relation zwischen Blutzucker und Insulinsekretion (s. 1.5.), wobei das erste Maximum der Insulinantwort durch die sehr rasche Insulinfreisetzung aus dem kleinen Speicher, das zweite Maximum durch die langsame Insulinfreisetzung aus dem großen Speicher zustandekommt. Der Inhalt der Speicher und die Größe der Inselzellen sind abhängig von der Ernährung: Eine kohlenhydratreiche Kost führt zu einer Vergrößerung der Inselzellen und einer Zunahme der Granulation in den ß-Zellen.

1.3.3 Metabolismus

4o-5o % des aus den Inselzellen freigesetzten Insulins werden in der Leber durch die Insulin-Glutathion-Transhydrogenase inaktiviert. Daraus ergibt sich die hohe Konzentrationsdifferenz des Insulins zwischen Pfortader und V. hepatica. Das restliche Insulin wird durch Insulinasen (= Proteindisulfidreduktasen) inaktiviert, die die Disulfidbrücken spalten. Die Einzelketten an sich sind biologisch inaktiv. Während Leber, Pankreas, Niere und Uterus über große Mengen an Insulinasen verfügen, können Fettgewebe und Muskelgewebe Insulin nur sehr langsam inaktivieren. Insulin wird zwar renal filtriert, aber zu 99 % rücksorbiert, so daß nur ein ganz kleiner Teil des Insulins über die Nieren (ca. 5 m I.E. Insulin/24 Std.) ausgeschieden wird. Daneben wird mit der Gallenflüssigkeit eine geringe Insulinmenge in den Darm ausgeschieden.

1.4 Biosynthese

1.4.1 Ablauf der Biosynthese

Die Insulinbiosynthese beginnt nach erfolgter Transkription im Zellkern durch Translation an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums als Präproinsulin. Dieses einkettige Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 12ooo wird bei der Aufnahme in das endoplasmatische

Retikulum in Proinsulin (MG 9ooo) und eine Restpeptidkette von 23 Aminosäuren gespalten. Die Primärstruktur des Proinsulins begünstigt das spontane Ausbilden der Disulfidbrücken, die nach Abspalten des C-Peptids die Tertiärstruktur des Insulins bewirken.
Innerhalb von 2o-4o min. gelangt das Proinsulin in Form von Mikrovesikeln vom endoplasmatischen Retikulum zum Golgi-Apparat, wo das Prohormon konzentriert wird. In den vom Golgi-Apparat absprossenden ß-Granula erfolgt enzymatisch die Abspaltung des C-Peptides. Für diese Konversion ist eine trypsinähnliche Aktivität, eine Carboxypeptidase und ein leicht saures Milieu mit einem pH von 6,0 nötig. Ein Teil des Proinsulins verbleibt ungespalten in den Mikrovesikeln. Diese sind für das physiologische Vorkommen des Proinsulins im Serum verantwortlich. Proinsulin, das in geringen Mengen sogar im Urin enthalten ist, hat ca. 2 % der biologischen Aktivität des Insulins. Das durch Konversion entstandene Insulin wird an das bereits beschriebene Zwei-Speicher-System abgegeben.
Für die gesamte Insulinsynthese werden von den Inselzellen maximal zwei Stunden benötigt (Kemmler, 1972).

1.4.2 Regulation der Biosynthese

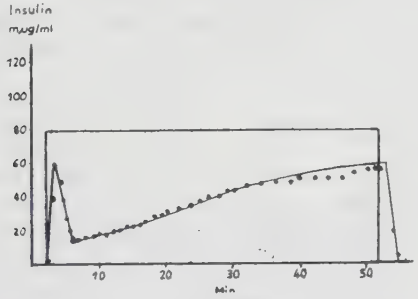
Hauptstimulus für die Insulinsynthese und -sekretion, aber auch für die Proinsulinsynthese, ist Glukose. Dabei ist sehr umstritten, wie die Reiz vermittelnden Rezeptoren beschaffen sind. Da man an Pankreaszellen ein stereospezifisches Glukosetransportsystem gefunden hat, könnte ein Rezeptormechanismus zugrundeliegen, der mit dem Glukosetransport in Verbindung steht. Andererseits spricht vieles für einen intrazellulär gelegenen Rezeptor, der durch Metaboliten des Glukosestoffwechsel aktiviert wird. Mit Mannoheptulose, einem Inhibitor der Phosphorylierung, kann die durch Glukose stimulierte Synthesesteigerung unterdrückt werden. Außer Glukose sind auch Wachstumshormon und plazentares Laktogen fähig, die Insulinsynthese zu steigern. Ob Glukagon und cAMP eine Wirkung auf die Synthese haben, ist umstritten. Von Somatostatin ist eine inhibitorische Wirkung auf die Insulinbiosynthese bekannt.

1.5 Insulinsekretion

1.5.1 Ablauf der Insulinsekretion

Mit dem Elektronenmikroskop gelang es Lacey, den Sekretionsvorgang von Insulin aufzuklären. Auf einen gegebenen Reiz hin entleeren die ß-Granula Insulin und C-Peptid in den Extrazellulärraum. Dieser Vorgang, Emiozytose genannt, kann nur in der Anwesenheit von Ca^{2+} erfolgen. Mikrotubuli, die entlang der ß-Granula angeordnet sind,kontrahieren sich und stoßen dadurch den Inhalt der Granula aus, während die Membran der Granula mit der Zellmembran verschmilzt. Dieses mikrofilamentäre Netz kann durch Kalziumentzug, Colchicin und Vincristin verändert und damit eine Insulinfreisetzung mechanisch verhindert werden.

Abb. 2: Biphasische Insulinsekretion als Antwort auf eine 5o-minütige Glukoseinfusion



Bei einer i.v. Glukosebelastung erfolgt ein initialer rascher Anstieg der Insulinkonzuentration innerhalb von 3-5 min. auf ein Maximum von ca. 1oo µE/ml Insulin. Bereits nach kurzer Zeit fällt der Insulinspiegel ab, steigt aber langsam wieder an, bis er innerhalb von einer Stunde ein 2. Maximum erreicht. Danach sinkt er wieder auf den Nüchternwert.

Die biphasische Freisetzung von Insulin wird durch die Speicherung des Insulins im Two-Pool-System erklärt. Die Anstiegsgeschwindigkeit, die Höhe der Maxima, aber auch das Ausmaß der Basalsekretion sind dabei von Alter, Körpergewicht und der Ernährung abhängig.

1.5.2 Auslösende Faktoren der Insulinsekretion

"The process is thought to be started by a rise in intracellular cyclic AMP. In addition ATP and perhaps co-factors, such as reduced NAD or NADP, may be necessary for the extrusion process" (Taylor, 1972).
Die Anzahl von Substanzen, die die Insulinfreisetzung stimulieren, ist groß. Daher sollen hier nur einige wichtige Vertreter genannt werden:

1.5.2.1 Glukose

Glukose stimuliert über spezifische Rezeptoren im Pankreas die Insulinfreisetzung. Weitere Glukoserezeptoren wurden in der Pfortader und der Leber gefunden, wobei der Übertragungsmodus und die Bedeutung dieser Rezeptoren noch unbekannt ist.

1.5.2.2 Aminosäuren

Folgende Aminosäuren stimulieren die Insulinfreisetzung: Arginin, Lysin, Leucin, Phenylalanin, Valin und Methionin (die Reizstärke nimmt in der genannten Reihenfolge ab). Leucin ist dabei die einzige Aminosäure, die auch in Abwesenheit von Glukose eine Insulinausschüttung bewirken kann.

1.5.2.3 Glukagon, Pankreozymin, Gastrin, Sekretin

Die gleiche Glukosemenge bewirkt bei oraler Gabe eine stärkere Insulinausschüttung als bei i.v. Verabreichung. Neben der nach oraler Gabe höheren Glukosekonzentration im Portalsystem ist auch der Anstieg des Glukagonspiegels, der nur nach oraler Glukosegabe auftritt, für die vermehrte Insulinausschüttung verantwortlich. Dabei ist nicht bekannt, ob das Glukagon intestinalen oder pankreatischen Ursprungs ist. Einige Forscher sprechen sogar von einer Kette von intestinalen Wirkstoffen, die die Insulinskretion steigern sollen, näm-

lich Pankreozymin, Gastrin und Sekretin. Die physiologische Bedeutung bleibt fragwürdig, da nach Entfernung von Magen und Dünndarm die Glukosehomöostase nicht gestört ist. Glukagon stimuliert die Insulinsekretion auf andere Weise als Glukose und Arginin, da es sogar bei insulinabhängigen jugendlichen Diabetikern eine positive, wenn auch kleinere und kürzere Insulinsekretion als beim Gesunden bewirkt (Karp, 1975).

1.5.2.4 Wachstumshormon

Kontinuierliche exogene WH-Zufuhr führt zu morphologischen Veränderungen der ß-Zellen. Die temporäre Hypertrophie der Inselzellen geht mit einer vermehrten Insulinsekretion einher, die bei entsprechender genetischer Disposition zum Erschöpfen der Insulinspeicher und damit zum Insulinmangel führen kann. Klinisches Beispiel ist die Korrelation von Akromegalie und Diabetes in 25 % der Fälle.
Daneben verstärkt das Wachstumshormon die durch hohe Blutzuckerkonzentrationen ausgelöste Insulinausschüttung indirekt über die Hemmung der Glukoseutilisation (diabetogener Effekt).

1.5.2.5 Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe wie Tolbutamid und Glibenclamid, die bei Altersdiabetes therapeutisch eingesetzt werden, steigern die Insulinsekretion innerhalb von Sekunden. Tolbutamid soll dabei nur den kleinen der beiden Speicher entleeren. Auslösend kann die Zunahme der cAMP-Konzentration wirken, da Tolbutamid die Phosphodiesterase hemmt.

1.5.2.6 Acetylcholin, ß-Sympathomimetika u.a.

Der rechte Vagus steigert die Insulinsekretion. Auch ß-Sympathomimetika, α-Rezeptorenblocker (z.B. Phentolamin), Acetylcholin und andere cholinerge Substanzen bewirken eine Steigerung der Insulinfreisetzung.

1.5.2.7 Pentosen

Pentosen führen vermutlich über Energiebereitstellung bei ihrer Metabolisierung im Pentosephosphatweg zu einer vermehrten Insulinausschüttung.

1.5.2.8 Kalzium

Ca^{2+} kann eine Insulinsekretion auslösen und für längere Zeit aufrechterhalten.

1.5.2.9 Theophyllin

Theophyllin, ein Phosphodiesterasehemmer, löst wahrscheinlich über die Zunahme der cAMP-Konzentration eine Insulinfreisetzung aus.

1.5.2.1o Hypothalamischer Faktor von J.M. Martin

J.M. Martin (1978) isolierte eine Substanz aus dem ventroalteralen Hypothalamus, die die Insulinauschüttung direkt stimuliert.

1.5.2.11 Verschiedene Stimuli der Insulinsekretion

Fettsäuren, Fruktose, Galaktose, Fukose, Methylglukose, Sorbit, Xylit, Ribose, Ketonkörper, ACTH, Laurinsäure, ß-Lipoprotein u.v.a. können die Insulinfreisetzung positiv beeinflussen.

1.5.3 Hemmende Faktoren der Insulinfreisetzung

1.5.3.1 Insulin

Der wichtigste physiologische Inhibitor der Insulinfreisetzung ist Insulin selber. Wenn eine bestimmte Insulinkonzentration im Serum erreicht ist, wird über ein negatives feedback die weitere Insulinsekretion gehemmt.

1.5.3.2 Somatostatin

Somatostatin hemmt die stimulierte Insulinfreisetzung.

Dabei wird die Freisetzung aus dem kleineren der beiden Speicher bei sehr viel geringeren Somatostatinkonzentrationen unterdrückt als die Entleerung des größeren Speichers. Die Somatostatinwirkung kann durch Ca^{2+} direkt antagonisiert werden.

1.5.3.3 Diazoxid, Azaserin, Cyanid u.a.

Diazoxid, Azaserin, Cyanid, 2-4-Dinitrophenol, 6-Aminonicotinamid und 2-Desoxyglukose hemmen die Insulinsekretion vorwiegend dadurch, daß sie die Glykolyse und den Pentosephosphatweg blockieren, den Energiegehalt senken und die Konzentration an reduzierendem NAD erniedrigen. Auf diesen Beobachtungen basiert die These, daß zwischen der Insulinsekretion und der Glykolyse eine Verbindung besteht.

1.5.3.4 Adrenalin, Noradrenalin

Die Stimulation der α-Rezeptoren durch Adrenalin, Noradrenalin oder andere adrenerge Substanzen ebenso wie die Anwendung von Atropin oder ß-Rezeptorenblocker bewirken (z.B. Propanolol) eine Abnahme der Insulinausschüttung.

1.5.3.5 Calcitonin

Calcitonin vermindert die Insulinfreisetzung.

1.5.3.6 Mannoheptulose

Mannoheptulose, der klassische, experimentell verwendete Inhibitor der Insulinsekretion, ist über die Hemmung der Glukosephosphorylierung wirksam.

1.5.3.7 Kalium

Eine Hypokaliämie verhindert eine Insulinfreisetzung.

1.5.3.8 Verschiedene Inhibitoren der Insulinsekretion

Daneben gibt es noch einige Hormone, die kontrainsulinär wirken. Dazu gehören Wachstumshormon, ACTH, NNR-Steroide, Thyroxin, Adrenalin, Noradrenalin und Glukagon.

Die Insulinsynthese und -sekretion sind zwei Prozesse, die völlig unabhängig voneinander stimuliert werden und nebeneinander ablaufen können.
Das Vorkommen von Glukagon, Insulin, Somatostatin und Gastrin in unmittelbarer Nachbarschaft läßt eine lokale Steuerung der Sekretion und Synthese von Insulin vermuten.

1.6 Wirkungen des Insulins

1.6.1 Wirkungsmechanismus

Generell kann man bei den meisten Hormonen zwischen sofort einsetzenden Wirkungen und Wirkungen, die mit einer Latenz von Stunden oder Tagen eintreten, unterscheiden.
Der Soforteffekt des Insulins, das nicht in die Zelle eindringt, sondern an einen spezifischen, membranständigen Rezeptor gebunden wird, kommt durch eine Beeinflussung der Membranpermeabilität oder Membrankonformation zustande, als deren Folge Glukose, Aminosäuren und K^+-Ionen leichter in die Zelle eindringen können. Außerdem wird die membranständige Adenylzyklase als "first messenger" inaktiviert. Folglich kommt es zu einem Konzentrationsabfall des zyklischen 3'-5'-AMP, des "second messengers",welcher energiefreisetzende Stoffwechselvorgänge (z.B. Lipolyse, Glykogenolyse) fördert. Die Konzentration des cAMP, und damit die Steuerung der katabolen Vorgänge werden über die Aktivität der Adenylzyklase und der Phosphodiesterase reguliert. Eine Aktivierung der Adenylzyklase (z.B. durch Glukagon) oder Inaktivierung der Phosphodiesterase (z.B. durch Theophyllin) führen zu einer Konzentrationszunahme des cAMP und damit zur katabolen Stoffwechsellage der Zelle.
Die mit einiger Latenz einsetzenden Wirkungen von Insulin lassen sich durch Suppression oder Induktion der Synthese von Enzymen erklären und können durch Vorbehandlung mit Puromycin experimentell unterdrückt werden.
Insulin ist nicht organspezifisch. Generell kann man die Wirkungen von Insulin in Auswirkungen auf den Glukose-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel unterteilen.

1.6.2 Glukosestoffwechsel

Zellen mit einem konstanten Energieverbrauch, die über freie Glukose verfügen (z.B.Erythrozyten, Neurone, lymphatisches Gewebe, Leberparenchym) besitzen einen insulinunabhängigen, substrat- und stereospezifischen Glukosetransport. Der Glukosetransport der Muskelzelle ist dagegen sowohl extrazellulär von Insulin, als auch intrazellulär von bestimmten Enzymaktivitäten beeinflußbar.

Bei allen anderen Zellen, z.B. den Fettzellen, bei denen die Glukoseaufnahme der geschwindigkeitsbegrenzende Faktor des Glukosestoffwechsels ist, kann Insulin nach Bindung an Membranrezeptoren entweder durch Aktivierung eines Carriers oder durch Konformations- und Permeabilitätsänderung der Membranen eine schlagartige Beschleunigung der Glukoseaufnahme in die Zelle bewirken. Dabei ist hier die Phosphorylierung der Glukose mittels der Hexokinase unabhängig von Insulin. Lediglich bei maximaler Insulinstimulation, wie es nur in-vitro möglich ist, kann dieser Schritt geschwindigkeitsbestimmend werden. In der Leber dagegen, wo Insulin keinen Einfluß auf den Glukosetransport hat, ist die Phosphorylierung mittels der leberspezifischen Glukokinase in Anwesenheit von Insulin beschleunigt.

Die von den Zellen aufgenommene Glukose wird assimilatorisch zur Glykogensynthese, dissimilatorisch zur Metabolisierung zu den Endprodukten Pyruvat, Laktat und CO_2 verwendet. Da in Anwesenheit von Insulin die Glykogenbildung viel stärker zunimmt als die Laktat- und CO_2-Entstehung, scheint die Glykogensynthese nicht nur von der aktuellen Glukose-6-Phosphat-Konzentration abhängig zu sein, sondern zusätzlich durch Insulin direkt stimuliert zu werden. Dies geschieht über eine durch Insulin ausgelöste Senkung des cAMP-Gehaltes, wodurch die Phosphorylase inaktiviert und die Hemmung der Glykogensynthese aufgehoben wird.

Neben der Beeinflussung des Glukosetransportes und der Adenylzyklaseaktivität bewirkt Insulin durch Induktion und Suppression eine Zunahme der Enzymaktivitäten der bei glukoseverbrauchenden Stoffwechselvorgänge beteiligten Enzyme. Über bisher unbekannte Signale steigert Insulin die Neusynthese der glykolytischen Schlüsselenzyme Hexo-, Gluko-, Pyruvat- und Phosphofruktokinase. Gleichzeitig wird die Synthese der glukoneogenetischen Schlüsselenzyme Glukose-6-Phosphatase, Phosphoenolpyruvatkarboxykinase, Pyruvatkarboxylase und Fruktosediphosphatase unterdrückt. Dieser Insulineffekt tritt erst nach gewisser Latenz auf und ist durch Actinomycin oder Puromycin hemmbar.
Weber entwickelte 1965 die Theorie, daß funktionsmäßig zusammengehörige Enzyme in einer genetischen Einheit (= Genom) formiert würden. Demnach induziert bzw. supprimiert Insulin jeweils die Ablesung bestimmter Genome.

1.6.3 Fettstoffwechsel

Im Fettgewebe findet man nach einer Insulinausschüttung als Folge der gesteigerten Glukoseaufnahme eine gesteigerte Glukoseoxidation, eine vermehrte Fett- und Glykogensynthese sowie eine verminderte Lipolyse. Nur teilweise ist dieser antilipolytische Effekt Folge der gesteigerten Glukoseaufnahme und damit der größeren Menge von α-Glyzerophosphat, das zur Wiederveresterung von freigesetzter Fettsäuren bei der Triglyzeridhydrolyse verwendet wird. Indirekt führt Insulin über eine Inaktivierung der Adenylzyklase und der damit verbundenen Abnahme des cAMP sowie über eine direkte Beeinflussung des cAMP zur Hemmung der Lipase. In-vitro-Versuche zeigen, daß Insulin die Lipolyse auch in glukosefreien Medien hemmt. Dabei ist die Sensitivität der Fettzellen hinsichtlich der Lipolyse zehnmal größer als die Empfindlichkeit hinsichtlich der Förderung der Glukoseaufnahme.

1.6.4 Proteinstoffwechsel

Insulin stimuliert membranständige Transportmechanismen für Aminosäuren, so daß es zu einer vermehrten Aminosäurenaufnahme in die Zelle kommt. Diese Transportmechanismen scheinen in engem Zusammenhang mit dem Glukose- und dem K^+-Transport ins Zellinnere zu stehen.
Durch die vermehrte intrazelluläre Bereitstellung von Aminosäuren, aber auch direkt durch die Beeinflussung der t-RNS-Synthese und der Ribosomen steigert Insulin die Proteinbiosynthese der Zelle.

1.7 Insulin als Wachstumsfaktor

1953 bewiesen J. Salter und Ch. Best, daß das Wachstum durch Insulin beeinflußt wird. Hypophysektomierte Ratten, denen täglich exogen Insulin verabreicht wurde, zeigten trotz des WH-Mangels signifikantes Organ- und Längenwachstum. Im Vergleich zu WH-defizienten Ratten, die täglich mit Wachstumshormon behandelt wurden, wiesen die mit Insulin behandelten hypophysektomierten Ratten größere Fettdepots, geringere Wassereinlagerung und weniger Gesamtprotein bei größerem Futterverbrauch auf.
In einem anderen Experiment zeigten Salter und Best die Notwendigkeit von Insulin für normales Wachstum auf: Pankreatektomierte Rattenjunge waren trotz normaler WH-Verhältnisse unfähig zur N-Retention und damit auch unfähig, Skelettwachstum zu zeigen. Costin et al. (1972) bestätigten dieses Ergebnis in einem ähnlichen Experiment: Hypophysektomierte und pankreatektomierte Ratten zeigten nur unter kombinierter WH- und Insulinsubstitution bzw. alleiniger Insulinsubstitution Wachstum. Bei alleiniger WH-Substitution konnte kein Wachstum beobachtet werden.
Folgende klinische Beispiele zeigen, daß Insulin auch beim Menschen Einfluß auf das Wachstum nimmt. Foeten diabetischer Mütter entwickeln in utero eine Pankreashyper - trophie und im Zusammenhang damit einen Hyperinsulinismus.

Bei der Geburt sind diese Kinder durchschnittlich schwerer als die Kinder nicht stoffwechselgestörter Mütter, bzw. gut eingestellter Diabetikerinnen. Ob dieses gesteigerte intrauterine Wachstum bei subnormalem WH-Spiegel lediglich Folge der Hyperglykämie der Mutter ist, ist umstritten. Tatsache ist, daß man mittels permanenter Insulininfusionen bei Affenembryos intrauterinen Riesenwuchs erzeugen kann (Mc Cormick et al., 1979). Darüber hinaus sind Kinder, die mit einem Inselzelladenom geboren werden, klinisch nicht von den "Riesenbabies" diabetischer Mütter zu unterscheiden (Lucas et al., 1980).
Insulin beeinflußt aber nicht nur das intrauterine, sondern auch das postnatale Wachstum des Menschen. So findet man beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom ein überdurchschnittliches Körperwachstum im Zusammenhang mit einer gesteigerten Sensitivität für Insulin.
Der Wachstumsvorsprung flaschengefütterter Säuglinge gegenüber gestillten Kindern bei Aufnahme derselben Nahrungsmenge ist nach Lucas et al. (1980) dadurch zu erklären, daß flaschengefütterte Säuglinge sowohl eine höhere Basalsekretion, als auch eine stärkere Insulinausschüttung nach der Nahrungsaufnahme aufweisen. Flaschengefütterte Kinder sind dabei nicht nur größer, sondern haben auch eine dickere subkutane Fettschicht als brustgestillte Kinder.
Hypoinsulinismus dagegen ist oft von Wachstumsverzögerung begleitet. Beispiele dafür sind die minderwüchsigen jugendlichen Diabetiker und die Verlangsamung des Wachstums bzw. Wachstumsstillstand bei fettsüchtigen Kindern während einer Diät trotz ansteigendem WH-Spiegel. Bei Hasen kann man durch Gabe von Alloxan experimentell eine signifikante Wachstumsverzögerung erzielen, die sehr gut mit dem fallenden Insulinspiegel korreliert (Kemmler et al., 1972).

Bei Kindern mit konnatalem transitorischen Diabetes mellitus, bei denen die Insulinsekretion verzögert einsetzt und vorübergehend eine Insulinsubstitution notwendig werden kann, kann nach Normalisierung des Insulinhaushaltes ein bemerkenswertes Nachholwachstum beobachtet werden (Lucas et al., 1980).

Die hier angeführten Beispiele zeigen, daß Insulin einen sehr großen Einfluß auf das Wachstums nimmt. Ob dies lediglich eine Folge der bereits erwähnten Stoffwechselwirkungen ist, oder ob Insulin eine direkte somatotrope Wirkung hat, ist noch nicht endgültig geklärt.

2 Wachstumshormon

2.1 Geschichte des Wachstumshormons

In seiner Arbeit über Gigantismus und Akromegalie postulierte Harvey Cushing 1910, daß die eosinophilen Hypophysenadenome eine wachstumsfördernde Substanz produzieren, die das vermehrte Wachstum bewirkt. Als Evans und Long 1921 mit einem Hypophysenvorderlappenextrakt bei Ratten Gigantismus erzeugten, lieferten sie damit den Beweis für das physiologische Vorkommen dieser somatotropen Substanz in der Hypophyse. Eine diabetogene Eigenschaft dieser wachstumsfördernden Substanz wurde in demselben Jahr von Houssay und Biasotty beschrieben. Sie konnten zeigen, daß durch Hypophysenexstirpation die diabetische Stoffwechsellage pankreatektomierter Versuchstiere gebessert wurde.
Als 1944 Li und Evans bovines Wachstumshormon isoliert hatten, erwies sich das bovine Wachstumshormon beim Menschen und Affen biologisch unwirksam.
1956 beobachteten Salomon und Daughaday, daß das Wuchshormon nicht, wie bisher angenommen, direkt, sondern über die Bildung von "Sulfation factor" somatotrop wirksam ist. 1957 wandte Beck Wuchshormon - diesmal vom Affen - beim Menschen erfolgreich an. Im gleichen Jahr gelang es Raben, eine für die Gewinnung größerer Hormonmengen geeignete Extraktionsmethode zu entwickeln, so daß er im folgenden Jahr erstmalig hypophysären Minderwuchs behandeln konnte. 1963 beschrieben Glick, Roth, Yalow und Berson das Radioimmunoassay (RIA) des Wuchshormons. Mit dieser Methode wurde es möglich, kleine Hormonmengen bis zu 0,25 ng WH/ml Plasma zu bestimmen. Erst der RIA ermöglichte Studien,die sich mit der Physiologie und Pathophysiologie der Wuchshormonsekretion beschäftigten.

1966 veröffentlichen Li, Liu und Dixon als Ergebnis langjähriger Forschungen die Primärstruktur des WH-Moleküls. Dieses Modell, das nur aus 188 Aminosäuren bestand, wurde auf der 2. internationalen WH-Konferenz in Mailand von Niall korrigiert.
1971 gelang Li die in-vitro-Synthese von Wuchshormon. Da er seiner Synthese allerdings die fehlerhafte Strukturformel von 1966 zugrunde legte, besaß das in-vitro-synthetisierte Wuchshormon nur etwa 1/10 der Aktivität des menschlichen Wachstumshormons.

2.2 Chemische Struktur

Das menschliche Wuchshormon (=WH, Human Growth Hormone = HGH, somatotropes Hormon = STH) besteht aus einer unverzweigten Kette von 191 Aminosäuren und zwei intrachenaren Disulfidverknüpfungen. Das Molekül besitzt ein Molekulargewicht von 21 975 (Wilhelmy, 1974) und einen isoelektrischen Punkt bei pH 4,9. Endokrinologisch gesehen, nimmt das Wachstumshormon eine Sonderstellung ein, da es eine nur bedingt heterologe Wirkung aufweist. So ist z.B. bovines WH bei Mensch und Affe biologisch unwirksam, bei Ratte und Fisch aber biologisch aktiv. Menschliches Wachstumshormon dagegen ist nicht nur beim Menschen,sondern bei allen Säugetieren, denen es bisher verabreicht wurde, biologisch aktiv (Buddecke, 1977). Abbildung 3 zeigt die Unterschiede in der Primärstruktur von HGH, BGH (= bovines WH) und PGH (Schweine-WH), die für die bedingt heterologe Wirkung verantwortlich sind.
Tabelle 1 gibt einen Überblick über einige chemische Charakteristika von zehn verschiedenen Säugetier-Wuchshormonen. Immunologisch gesehen, steht dem menschlichen Wachstumshormon das Wachstumshormon der Affen am nächsten.

Abbildung 3: Primärstruktur von WH im Vergleich zur Primärstruktur von Rinder- (BGH) und Schweine-Wachstumshormon (PGH).

Tabelle 1: Charakteristika der Wuchshormone verschiedener Säugetiere

Säugetier	isoelektr.Punkt pH	N-terminale Aminosäure	C-terminale Aminosäure
Rind	6,8	Ala/Phe	Phe
Schaf	6,8	Ala/Phe	Phe
Pferd	6,0	Phe	Phe
Schwein	6,3	Phe	Phe
Hund	6,2	Phe	Phe
Wal	6,2	Phe	Phe
Ratte	5,8	Phe	Phe
Hase	5,8	Phe	Phe
Affe	5,3/5,5	Phe	Phe
Mensch	4,9	Phe	Phe

In vivo sind vom WH folgende chemische Formen bekannt:

a) "Large GH" : Es wird in der Hypophyse gefunden und stellt als WH-Protein- bzw. WH-RNA-Komplex wahrscheinlich eine Speicherform des WH dar.

b) "Big GH": Es hat ein Molekulargewicht von 44 000 und ist wahrscheinlich ein Dimer des biologisch wirksamen WH.

c) "Little GH": Mit einem Molekulargewicht von 22 000 stellt es die mengenmäßig vorherrschende, wirksame Endform dar. Die exakte chemische Struktur ist unbekannt.

Eine Eigenschaft des unbekannten Wachstumshormons verdient besonderes Interesse: Selbst WH höchster Reinheit besitzt signifikante Prolaktin-Aktivität, da eine strukturelle Homologie von 161 Aminosäuren vorliegt. Die physiologische Bedeutung dieser biologischen Aktivität ist unbekannt.

2.3 Vorkommen, Speicherung und Metabolismus

2.3.1 Vorkommen und Speicherung

Das WH ist neben LTH (= lactogenes Hormon, Prolaktin), TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon), LH (luteininsierendes Hormon, ICSH = Interstitial Cell Stimulating Hormone) und ACTH (= adrenocorticotropes Hormon) ein Produkt des Hypophysenvorderlappens. Dort wird das Wachstumshormon in den eosinophilen α-Zellen synthetisiert und in Granula gespeichert. Bereits ab dem 4. Fetalmonat ist WH in der Hypophyse nachweisbar. Der Wachstumshormongehalt der Hypophyse nimmt bis zur Geburt zu und beträgt dann während des ganzen Lebens konstant ca. 5-10 mg WH (J. van Wyk, E. Underwood, 6/1982). Die WH-Konzentration nimmt dagegen zu, da die Hypophyse infolge von Alterungsprozessen bis zu 20 % an Größe verliert.
Da die Serum-WH-Konzentration auf Grund multifaktorieller Abhängigkeit selbst unter Standardbedingungen erheblich schwankt, findet man in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben für den Normalbereich. Frantz und Rabkin (1965) schreiben dazu: "The remarkable variation in plasma growth hormone in normal individuals challenges but also frustates the investigation". Bei Erwachsenen gelten Werte der unteren Meßgrenze bis 20 ng/ml WH als normal. Der Transport des WH im Serum erfolgt unter Bindung an ein α_2-Globulin.

2.3.2 Metabolismus

Der Abbau von WH erfolgt vorwiegend in der Leber durch unspezifische proteolytische Enzyme, die das Molekül durch Spaltung der Disulfidbrücken inaktivieren. Nur ein geringer Teil wird renal ausgeschieden.
Die biologische Halbwertzeit beträgt bei Erwachsenen 20-25 min., bei Kindern 11-14 min. Bei bestimmten Krankheiten, z. B. Hypothyreose und Diabetes mellitus, ist die WH-Halbwertzeit aus bisher unbekannten Gründen kürzer.

2.4 Biosynthese

Die WH-Synthese läuft nach dem bisher gültigen Proteinbiosynthesemodell ab:
Im Zellkern erfolgt die Transkription der DNS. Die dabei entstandene m-RNS diffundiert aus dem Zellkern und lagert sich im extranukleären Zytoplasma an Ribosomen an. Dieser m-RNS-Ribosomen-Komplex verbindet sich mit dem rauhen endoplasmatischen Retikulum (RER). Erst wenn die Ribosomen und die m-RNS membranständig sind, kann unter Einbeziehung der t-RNS die Translation ablaufen. Die frisch synthetisierte Polypeptidkette wird nach abgeschlossener Translation in das Innere des RER aufgenommen, so daß sich das WH schon kurz nach der Synthese in membranumschlossenen Strukturen befindet. Später schnürt das RER WH-haltige Granula ab, die bis zur Sekretion als Speicher dienen. Im Gegensatz zum Insulin ist infolge der einfachen linearen Bauweise des Wachstumshormons kein Prohormon nötig.

2.5 Sekretion

Die Freisetzung von WH aus den hypophysären Zellen wird von vielen endogenen und exogenen Faktoren beeinflußt. Hauptsächlich unterscheidet man eine Basalsekretion, eine Sekretion im 24-Stunden-Rhythmus und eine durch eine Vielzahl von Reizen auslösbare Entleerung der WH-haltigen Granula.

2.5.1 Basalsekretion

Die Basalsekretion ist unabhängig von Alter und Geschlecht. Hypothalamus oder andere zentralnervöse Strukturen haben keinen Einfluß auf die Basalsekretion, da diese auch nach der Durchtrennung des Hypophysenstieles und der damit verbundenen Ausschaltung neurohormonaler Einflüsse unverändert bestehen bleibt.

2.5.2 Zirkadiane Rhythmik

Die zirkadiane Tagesperiodik der WH-Sekretion ist ein erworbener neuroendokriner Rhythmus, der erst ab dem

2.-3. Lebensjahr voll ausgeprägt ist.

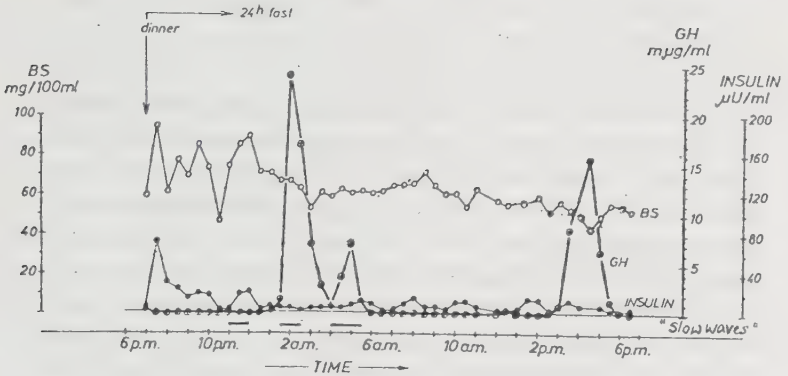


Abbildung 4: Blutzucker (BS o—o—o), WH (⊕—⊕—⊕), Insulin (●—●—●) und Tiefschlaf (———) während 24-stündigen Fastens.

Die Abbildung 4 gibt die WH-Sekretion eines 33-jährigen Mannes während 24-stündigen Fastens und körperlicher Ruhe wieder. Die Graphik verdeutlicht, daß der Hauptanteil der 24h-WH-Sekretion während des nächtlichen Schlafes erfolgt. Die Anzahl und die Höhe der Peaks ist individuell verschieden. Der Stimulus für die nächtliche WH-Sekretion ist orthodoxer Schlaf - zeitlich korreliert mit dem Auftreten von "slow waves" im EEG. Die Koppelung von Tiefschlaf und WH-Ausschüttung ist so stark ausgeprägt, daß ein künstliches Verzögern des Schlafeintrittes eine WH-Sekretion solange hinausschiebt, bis ein Tiefschlafstadium erreicht wird. Das Wach- und Schlafzentrum, die Formatio reticularis des Hirnstammes, überträgt seine Signale indirekt über den Hypothalamus.
Da die schlafinduzierte Wachstumshormonsekretion unabhängig vom jeweiligen Blutzuckerspiegel ist, wird dieser regelmäßigen Freisetzung eine bedeutende Rolle während des Wachstums zugeordnet:

"In contrast with the lability of plasma HGH during the waking hours, the stability and reproducibility of normal HGH release suggest that this component of HGH secretion may be concerned with the basic physiological role of HGH in promoting growth." (Eastman, Lazarus, 1973).

2.5.3 Regulation der Sekretion durch den Hypothalamus

Im ventromedialen Kern und im Nucleus arcuatus des Hypothalamus werden metabolische, hormonelle und zentralnervöse Reize bezüglich der WH-Sekretion aufgenommen, verarbeitet und über die Releasing Hormone an die Adenohypophyse weitergegeben. Die Releasing Hormone werden in der hypophysiotropen Zone, einem Gebiet kleiner hormonproduzierender Nervenzellen des Zwischenhirnes, gebildet und gespeichert. Über das hypophysäre "Pfortadersystem" gelangen die Releasing Hormone zur Adenohypophyse, wo die Abgabe bestimmter Hormone stimuliert bzw. gehemmt wird.
Für die Steuerung der WH-Freisetzung sind zwei Releasing Hormone verantwortlich :

- GHRF = Growth Hormone Releasing Factor:
  Seine Struktur wurde 1973 unvollständig durch Müller aufgeklärt. GHRF wirkt steigernd auf die WH-Sekretion (auch SRF = Somatotropin Releasing Factor und Somatoliberin genannt).

- GHIF = Growth Hormone Inhibiting Factor:
  Dieser Faktor ist identisch mit Somatostatin, das auch in intestinalen Zellen (Magenantrum, Dünndarm), in den Delta-Zellen des Pankreas und in der Schilddrüse gefunden wird. Seine Struktur wurde 1973 von Brazeak, bzw. Blackwell und Guillemin aufgeklärt. Somatostatin unterdrückt hypoglykämisch, durch Arginin und L-Dopa sowie durch körperliche Anstrengung ausgelöste WH-Sekretion, jedoch nicht LH-RF und TRH induzierte WH-Sekretion (Köbberling et al., 1976).

Es ist ein aus 14 Aminosäuren bestehendes zyklisches Peptid mit kurzer Halbwertzeit (< 4 min.) (auch GHRIF = GH Release Inhibiting Factor und SIF = Somatotropin Inhibiting Factor genannt).

Der Vorteil der Signalübertragung durch die Releasing Hormone liegt in der Verstärkung der Ausgangssignale um den Faktor 10^6. Mit Ausnahme der Basalsekretion erfolgt jede Beeinflussung der WH-Ausschüttung über die hypothalamischen Releasing Hormone.
Neben vielen anderen Substanzen, die die Freisetzung von WH beeinflussen (s. 2.5.4/2.5.5) wirkt das Wachstumshormon in bestimmten Konzentrationen direkt (short loop) oder über die Somatomedine (long loop) stimulierend auf die Freisetzung von GHIF bzw. hemmend auf die Freisetzung von GHRF.

2.5.4 Substanzen, die die WH-Sekretion steigern

2.5.4.1 Metabolische Faktoren

Zwischen der akuten Veränderung der Blutzucker-Konzentration und des Serum-WH-Spiegels besteht eine reziproke Relation derart, daß ein steiler Blutzuckerabfall eine WH-Freisetzung triggert, ein hoher Blutzuckerspiegel dagegen die Entleerung der WH-haltigen Granula unterdrückt. Ausschlaggebend für die Messung der Glukosekonzentrationen sind dabei hypothalamische glukosesensitive Neurone. Da das schnelle Absinken des Blutzuckers alleine, d.h. ohne klinische Symptome einer Hypoglykämie, eine WH-Ausschüttung auslöst, messen die glukosesensitiven Zellen nicht die absoluten Blutzuckerwerte (Schwellenwert), sondern die Veränderung der Glukosekonzentration (Delta-Antwort). Eine alkoholinduzierte Hypoglykämie hat keine WH-Freisetzung zur Folge, da der Blutzuckerspiegel zu langsam absinkt, um die Rezeptoren zu erregen.
Gleichzeitig messen die hypothalamischen Rezeptoren die intrazellulär verfügbare Glukosekonzentration, denn nach Zufuhr von 2-Desoxy-D-Glukose kommt es trotz bestehender Hyperglykämie zur WH-Freisetzung, da der synthetische

Zucker den intrazellulären Glukosestoffwechsel blockiert und zu einer funktionellen Hypoglykämie führt.
Eine Senkung des Blutzuckers auf die Hälfte des Ausgangswertes führt zum ca. fünffachen Anstieg der WH-Konzentration. Die WH-Antwort ist sehr variabel und in ihrem Verlauf weder proportional zur Geschwindigkeit, noch zum Ausmaß der Blutzuckerspiegel-Veränderung.
Neben der Glukose lösen Aminosäuren eine WH-Ausschüttung aus. Als i.v. Infusionen von 15-30 g bewirken sie einen individuellen, von der Glukosekonzentration unabhängigen 5-10-fachen WH-Anstieg. Wirksame Aminosäuren sind in abnehmender Reizstärke Arginin, Lysin, Histidin, Phenylalanin, Methionin, Valin und Threonin.
Noch nicht geklärt ist die Bedeutung des Zusammenhanges der freien Fettsäuren (FFS) mit dem Serum-WH-Spiegel. Ein akuter Anstieg der FFS - hervorgerufen durch eine Fettemulsion i.v. und nachfolgender Heparininjektion - reduziert die Basalsekretion und die Freisetzung von WH nach hypoglykämischer Stimulation.

2.5.4.2 Hormonelle Beeinflussung der WH-Sekretion

2.5.4.2.1 Östrogene

Östrogene verstärken die durch Stimulation ausgelöste WH-Ausschüttung.
Als Folge des Östrogeneinflusses liegt die 24-h-Sekretion von WH bei Frauen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva benutzen, wesentlich höher, als bei Frauen, die keine hormonelle Verhütung betreiben, bzw. bei Männern derselben Altersgruppe (Thompson et al., 1972).

2.5.4.2.2 Testosteron

Testosteron fördert die Entleerung der WH-Speicher (Illig/Prader, 1970).

2.5.4.2.3 Glukokortikoide

Lang- und Kurzzeitbehandlung mit Glukokortikoiden resultiert in einer Suppression der WH-Ausschüttung ... "the suppresive action of costisol on GH secretion is not due to a reduced availability of the hormone in the pituitary but to an impairment of the release mechanism(s) ..." (Pecile/Müller, 1966).
Cortison hemmt dabei sowohl die Sekretion, als auch die somatotrope Wirkung von WH, wodurch sich die retardierte Skelettreifung bei Kindern nach einer Cortisonbehandlung erklärt.

2.5.4.2.4 Weitere Hormone

Vasopressin, Glukagon, Schilddrüsenhormone, ACTH und LHRF erhöhen die WH-Ausschüttung. Glukagon erweist sich dabei als sehr potenter Stimulus, da es eine WH-Freisetzung sowohl bei Normo- als auch bei Hypoglykämie bewirkt.

2.5.4.3 Einfluß der biogenen Amine auf die WH-Sekretion

Wenn intra- und extrahypothalamische Signale regulierend auf die Sekretion von GHRF und GHIF in der Eminentia mediana (hypophysiotrope Zone) wirken, dann müssen diese Signale über Synapsen, die an den neurosekretorischen Neuronen enden, übermittelt werden. Vermutlich sind an dieser Übertragung die klassischen Neurotransmitter, nämlich Katecholamine (Dopamin,Adrenalin,Noradrenalin), Serotonin und Acetylcholin beteiligt.
Da jedoch mit einer gegebenen Anzahl von Neurotransmittern und einer Vielzahl von möglichen neuronalen Interaktionen ein einziger Neurotransmitter je nach Verschaltung völlig unterschiedliche Antworten auslösen kann, wird im folgenden nur über die bisherigen Beobachtungen mit Neurotransmittern berichtet:

2.5.4.3.1 Katecholamine

Nach heutigen Erkenntnissen sind die Hauptprojektionsbahnen vom Hirnstamm zum Hypothalamus vorwiegend noradrenerg

und die intrahypothalamischen Bahnen zur Eminentia mediana vorwiegend dopaminerg.
Die Zufuhr von L-Dopa, einem Vorläufer der Katecholamine, führt zu einer WH-Freisetzung, die durch Serotonin supprimierbar ist.
Die Erregung α-adrenerger Rezeptoren, bzw. die Blockade ß-adrenerger Rezeptoren bewirkt ebenfalls gesteigerte WH-Sekretion.

2.5.4.3.2 Serotonin

Serotonin kann chemisch und autoradiographisch im Hypothalamus nachgewiesen werden. Beim Menschen kann nach oraler Zufuhr von 5-Hydroxytryptophan, einem Serotoninvorläufer, eine WH-Freisetzung ausgelöst werden. Dieser Effekt kann durch Gabe des Serotoninantagonisten Methysergid und Cyproheptadin, einem 5-Hydroxytryptaminantagonisten, unterdrückt werden.
Serotonin muß auch bei der Vermittlung der schlafinduzierten WH-Freisetzung eine Rolle spielen, da Serotoninzufuhr beim Affen zu einer WH-Freisetzung und zum Auftreten des typischen Schlafmuster-EEG führt. Beim Menschen hat Serotoninmangel Schlaflosigkeit zur Folge.

2.5.4.3.3 Acetylcholin

Die erst vor kurzem beobachtete Wirkung von Methylscopolamin, einem Anticholinergikum, das die schlafstimulierte WH-Sekretion unterdrückt, beweist, daß auch cholinerge Bahnen an der Regulation der WH-Sekretion beteiligt sind.

2.5.4.4 WH-Sekretion in Abhängigkeit vom Alter

Die höchsten WH-Werte findet man bei Neugeborenen während der ersten zwei Lebenstage im Nabelvenenblut (ca. 6o - 1oo ng WH/ml). Bei ausgetragenen Kindern sinken diese Werte innerhalb der ersten Woche unter 2o ng WH/ml, während bei Frühgeborenen der Spiegel in den ersten 55 Tagen erhöht bleibt.

Da die Plazenta für WH undurchlässig, und der mütterliche WH-Spiegel im letzten Trimenon nicht erhöht ist, müssen diese WH-Mengen in der fetalen Hypophyse produziert worden sein.

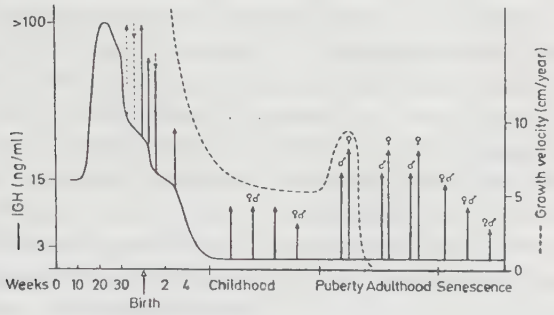


Abbildung 5: WH-Sekretion in Abhängigkeit von Alter und Wachstumsgeschwindigkeit
— Basalsekretion WH
--- Wachstumsgeschwindigkeit
↑ WH-Freisetzung nach Stimulation

"GH concentrations are higher during the first week of infancy and during puberty, both periods of rapid growth, than during the rest of childhood". (Illig, 1975)
Die Abbildung Nr. 5 gibt die von Illig beschriebenen Maxima deutlich wieder.
T.L. Bazzarre et al. (1975) beobachteten eine signifikante Erniedrigung der WH-Freisetzung bei 61-69 Jährigen im Vergleich zu 23-29 Jährigen nach Stimulation durch körperliche Anstrengung, L-Dopa und Schlaf. Führte man den 61-69 Jährigen exogen WH zu, zeigten sie Veränderungen vergleichbar mit Veränderungen nach WH-Zufuhr bei bestehendem WH-Mangel: Kreatininausscheidung ↓, Ca^{2+} ↑, N-Ausscheidung ↓. Vorpubertär bestehen keine Geschlechtsunterschiede (Frasier et al., 1974). Nach der Pubertät zeigen Frauen infolge des Östrogeneinflusses eine gegenüber Männern vermehrte WH-Sekretion.

2.5.4.5 Weitere Stimuli der WH-Ausschüttung

Streß führt zu einer temporären Steigerung der WH-Freisetzung. So führen z.B. größere chirurgische Eingriffe und schwere Krankheiten zu einer erhöhten WH-Serum-Konzentration. Ein Einfluß der Narkose selber auf die WH-Sekretion ist ausgeschlossen, da die reine Anästhesie oder kleinere Eingriffe unter Narkose keine Veränderung der WH-Konzentration zur Folge haben. Die durch Streß hervorgerufene, α-adrenerge WH-Ausschüttung ist durch Hyperglykämie nicht supprimierbar. Auch bei körperlicher Anstrengung und der damit verbundenen Temperaturerhöhung ist eine gesteigerte WH-Ausschüttung zu beobachten. Da in diesem Fall die WH-Ausschüttung durch Glukoseinfusionen vor Beginn der Muskelbetätigung supprimierbar ist, wird ein Zusammenhang der WH-Freisetzung mit dem physiologischen Blutzuckerabfall angenommen. Außer den bereits genannten Substanzen, die eine WH-Ausschüttung auslösen, gibt es noch eine Vielzahl anderer, denen allerdings keine große physiologische Bedeutung zukommt, z.B. Pyrogene, ACTH, α-MSH, Vasopressin u.v.a.

2.5.5 Substanzen, die die WH-Ausschüttung hemmen

Die WH-Ausschüttunng wird durch Glukosezufuhr, durch Glukokortikoide, durch hohe Konzentrationen freier Fettsäuren und durch die Erregung ß-adrenerger Bahnen bzw. Blokkierung α-adrenerger Bahnen vermindert. In der gleichen Weise können Serotonin- und Dopaminantagonisten die WH-Freisetzung hemmen.

2.6 Wirkung des WH

2.6.1 Wirkungsmechanismus

Trotz intensiver Bemühungen ist der zelluläre Wirkungsmechanismus von WH noch weitgehend ungeklärt. Die Sekretionsschübe des Hypophysenvorderlappens führen vorübergehend zu sehr hohen WH-Konzentrationen im Blut, die nach einer gewissen Latenz eine gesteigerte Proteinsynthese, veränderte Transportverhältnisse an den Zellmembranen und

eine vermehrte Lipolyse zur Folge haben. Die an den Zellen befindlichen WH-Rezeptoren lösen eine Reihe unbekannter Reaktionen aus. Spekulationen, daß die Verminderung des cAMP-Gehaltes der Zelle eine Folge davon ist, sind vorerst unbestätigt. Auf alle Fälle müssen mehrere Reaktionen dazwischengeschaltet sein, da die Latenzzeit 20 - 30 Minuten beträgt.
Das Wachstumshormon stimuliert die Proteinbiosynthese für ca. 24 Stunden. Im Gegensatz dazu hält nach in-vitro-Untersuchungen die WH-Wirkung auf den Aminosäurentransport maximal 3 - 4 Stunden an; danach sind die Zellen 24 - 48 Stunden refraktär gegenüber WH, was als "late inhibitory effect" bezeichnet wird. Bei hypophysektomierten Versuchstieren fehlt diese Refraktärzeit völlig. Ob die Transportbeschleunigung auf eine Veränderung der Zellwandpermeabilität oder die Bildung eines spezifischen Trägers zurückzuführen ist, ist unbekannt. Auf Grund der langen Latenzzeit sowie Untersuchungen mit Proteinsynthese-Hemmern ist die durch WH-stimulierte Synthese eines oder mehrerer Trägermoleküle allerdings wahrscheinlicher.

2.6.2 Diabetogene und insulinähnliche Wirkung

2.6.2.1 Frühphase (0 - 30 Minuten)

WH fördert die Aufnahme von freien Fettsäuren in Muskel- und Fettzellen, so daß die Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) abnimmt. Gleichzeitig vermindert WH die Glukoseaufnahme dieser Zellen und die intrazelluläre Glukoseverwertung. Paradoxerweise kommt es trotz der Senkung des peripheren Glukoseverbrauches in dieser Phase zu einer noch ungeklärten Hypoglykämie. Möglicherweise führt eine Kohlenhydratretention der Leber, ein Mangel an glukoplastischen Aminosäuren oder die Freisetzung kleiner Insulinmengen zu diesem Blutzuckerabfall. Dieser "insulinähnliche" Effekt ist bei hypophysären Zwergen, die für WH vermehrt sensibel sind, deutlich ausgeprägt:

Wachstumshormon i.v. verabreicht, führt beim Gesunden zu einem 20 %igen Glukoseabfall, beim hypophysären Zwerg zu einem 45 %igen Glukoseabfall.

2.6.2.2 Intermediärphase (30 - 240 Minuten)

Mit einer Latenz von 1 - 2 Stunden setzt die Lipolyse ein, deren Maximum nach ca. 4 Stunden erreicht ist. Infolgedessen steigt der Spiegel von FFS und Glyzerin an. Die große Menge freier Fettsäuren kann die Leber überlasten, zur Ketoazidose führen und auf lange Sicht eine Fettleber zur Folge haben. Der lipolytische Effekt von WH ist für ein typisches Kennzeichen der Akromegalie, die reduzierte subkutane Fettschicht, verantwortlich. Trygstad (1969) gelang es, eine Fraktion vom WH-Molekül abzutrennen, die eine rein lipolytische Wirkung und keine weiteren WH-Wirkungen besitzt. Dieser lipid-mobilisierende Faktor (LMF) hat ein Molekulargewicht von 5400. In der Intermediärphase kommt der diabetogene Effekt des WH zum Ausdruck. Da die Sensibilität der Zellen für Insulin abgeschwächt, die hepatische Glukoneogenese aus FFS maximal aktiviert, und der periphere Glukoseverbrauch stark reduziert ist, resultiert eine verminderte Glukosetoleranz. Auf Grund dieser Stoffwechsellage sinkt der Assimilationskoeffizient auf subnormale Werte.

2.6.2.3 Spätphase (Tage bis Wochen)

In Gegenwart von Insulin kommt nun die anabole und somatotrope Wirkung des WH zum Tragen.

2.6.3 Somatotrope Wirkung

Wachstum äußert sich in erster Linie in Gewichtszunahme, die durch Eiweißsynthese und Wasserretention zustande kommt. Unter dem Einfluß von WH gewinnt ein Organismus an Körpergewicht, wobei der Fettgehalt des Körpers insgesamt abnimmt und die Organe sich proportional zum Gewicht des

Körpers vergrößern. Die Viszeromegalie eines Akromegalen ist ein Beispiel für diese WH-Wirkung. Studien am Skelettmuskel zeigen, daß unter dem Einfluß von Wuchshormon durch Steigerung der Mitoserate sowohl die totale Zellzahl als auch die Zellgröße - gemessen am Protein-DNS-Verhältnis - zunimmt. 1o mg WH täglich führen beim Menschen innerhalb von 14 Tagen zu einer Zunahme der Zellmasse um o,5 - 2,5 kg.
Das Wachstumshormon bewirkt aber nicht nur eine Hyperplasie der Organe, sondern auch eine Steigerung der Leistungsfähigkeit. Ein Beispiel dafür ist die kompensatorische Nierenhypertrophie nach einseitiger Nephrektomie, die nur in Gegenwart von WH möglich ist.
Die meisten Wirkungen von WH auf das Wachstum werden jedoch nicht direkt übermittelt, sondern über die sog. "Somatomedine".
Für die somatotrope Wirkung von WH ist die Anwesenheit von Insulin notwendig. Insulin hat jedoch keine potenzierende Wirkung im Gegensatz zu den Schilddrüsenhormonen, die die Wirkung verstärken können, zur Entfaltung der Wachstumswirkung jedoch nicht nötig sind.
Die Frage, warum unter WH-Einfluß nur in bestimmten Lebensphasen Wachstum erfolgt,ist durch den Epiphysenfugenschluß nur teilweise beantwortet. Vermutlich hat WH nur einen permissiven Einfluß auf das Wachstum, oder aber die Ansprechbarkeit des Gewebes ändert sich in den verschiedenen Lebensphasen.

2.6.4 Somatomedine (SM)

Die somatotrope Wirkung des Wachstumshormons ist keine Direktwirkung auf die Endorgane, sondern wird durch die SM,deren Synthese durch WH in Niere, Muskel und vor allem der Leber induziert wird, vermittelt.
Im menschlichen Serum konnten bisher die Somatomedine A (MG 7ooo), C (MG 8ooo), IGF [1] I und IGF II chemisch

---

1) IGF = Insulin like Growth Factor, d.h. somatotrope Substanz mit insulinähnlicher Struktur und Aktivität.

identifiziert werden. Sie besitzen eine Strukturanalogie mit Insulin und reagieren daher mit den Insulinrezeptoren sämtlicher bisher getestetet Gewebearten. Da die Somatomedine jedoch nicht von Insulin-Antikörpern[1] gebunden werden, nannte man sie, bevor die Identität mit den IGF bekannt war, NSILA (= non suppressible insulin like activity).

Im Plasma werden die SM an spezifische Carrier gebunden. In dieser Form sind sie biologisch unwirksam und können nicht metabolisiert werden. Durch die im Überschuß vorhandenen carriergebundenen SM ist die dauerhafte Erhaltung eines konstanten SM-Spiegels und eine rasche Verfügbarkeit größerer SM-Mengen gewährleistet.

Bei der Wirkung der SM unterscheidet man eine sofort eintretende Wirkung von einer Langzeitwirkung, die mit ca. 6 - 8 Stunden Verzögerung auftritt und länger anhält.

An Adipozyten beschleunigen die SM über Insulinrezeptoren die Glukoseaufnahme, die Lipogenese und die Glykogensynthese. Dabei besitzen sie aber nur 1/5o - 1/1oo der Stimulationspotenz von Insulin. An Skelett- und Herzmuskelzellen werden über Insulinrezeptoren wie auch über spezifische SM-Rezeptoren der Glukosetransport, die Glykogensynthese und die Glykolyse gesteigert. An diesen Zellen ist Insulin ca. 5 - 1o mal stärker wirksam als die SM. Im Gegensatz zu den eben genannten Sofortwirkungen werden die Spätwirkungen über spezifische SM-Rezeptoren an Fibroblasten und Chondrozyten vermittelt. Über diese Rezeptoren führen die SM zu einer gesteigerten RNS-, DNS- und Proteinsynthese bei gleichzeitiger Zunahme der Zellteilungsrate. Daneben stimulieren die SM den Einbau von SO_4^{2-} in die Glukosaminoglykane des Knorpels, weshalb sie

---

1) Mit Insulin-Antikörpern wird nur reines Insulin gebunden, das 7 % der totalen Insulinaktivität des Serums ausmacht. Die restlichen 93 % werden von den SM, der MSA (Multiplication Stimulating Activity - Pierson and Temin, 1972), dem Epidermal Growth Factor (Cohen and Savage, 1974), dem Nerve Growth Factor (Bradshaw, 1974), dem Fibroblast Growth Factor (Jones and Addison, 1975), dem Erythropoietin (Jepson and Mc Garry, 1972) und unbekannten Substanzen gebildet.

auch als "Sulfation Factor" bezeichnet wurden. An den spezifischen Somatomedinrezeptoren sind die SM 5o - loo mal stärker wirksam als Insulin.
Die niedrigsten Somatomedinkonzentrationen werden im Blut von Neugeborenen gefunden. Während der Kindheit und der Pubertät steigt die SM-Konzentration im Serum kontinuierlich an, während sie bei Erwachsenen konstant auf dem einmal erreichten Niveau bleibt. Nach dem Abschluß des Wachtsums gelten die SM als Erhaltungsfaktoren für reife, differenzierte Zellen.
Bestimmte Krankheiten können die SM-Konzentration beeinflussen: So kann bei Hypothyreose, WH-Mangel, psychosozialem Minderwuchs, Diabetes mellitus und Unterernährung der SM-Spiegel erniedrigt, bei Hyperthyreose und Urämie erhöht sein.
Da bisher alle SM-Untersuchungen als in-vitro bzw. Tierversuche durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse nur bedingt auf den Menschen übertragbar.
3 - 4 Stunden nach WH-Gabe erfolgt ein Anstieg des SM-Spiegels. Das Maximum ist 16 - 2o Stunden später erreicht.

2.6.5 Anabole Wirkung

Für eine maximale anabole Wirkung des WH ist der Synergismus mit Insulin Voraussetzung. Wachstum bedeutet Proteinsynthese. Dieser ist die Stickstoffretention des Körpers proportional. Unter WH-Einfluß nimmt die renale Ausscheidung von Harnstoff, Stickstoff, Kreatin und Kreatinin bei relativer Zunahme des Aminosäuren-N ab; die Stickstoffausscheidung mit dem Stuhl bleibt dabei unbeeinflußt.
Das Wachstumshormon fördert die Proteinsynthese auf mehreren Wegen:

- WH beschleunigt ebenso wie Insulin die Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle. Dies betrifft vor allem die Aminosäuren Leucin und Glycin.
- WH fördert auf bislang unbekanntem Weg die Translation.

- WH steigert die Zahl der Ribosomen und fördert deren Aggregation zu Polysomen.
- WH beschleunigt die Zusammenkettung aktivierter Aminosäuren in Form von t-RNS.
- WH erhöht die Konzentration von t-RNS, dem limitierenden Faktor der Proteinbiosynthese.
- WH bewirkt, daß anstelle von Aminosäuren durch Lipolyse bereitgestellte FFS zur Glukoneogenese verwandt werden.

Im Plasma sind folgende Veränderungen zu beobachten: Harnstoff- und Reststickstoffwerte sinken, und die Konzentration bestimmter Aminosäuren (Threonin, Glycin, Methionin und Serin) nimmt zu.

2.6.6 Rolle im Energiehaushalt

"Die Hauptaufgabe des Somatotropins betrifft nicht so sehr das Wachstum - Wuchshormon wird auch nach Abschluß des Wachstums in gleichem Maße produziert - , sondern die Wahrung der Homöostase bei katabolen Zuständen des Lebens wie Fasten, Muskeltätigkeit und Hypoglykämie." (Labhart, 1978).

Insulin und Wuchshormon regulieren zusammen nach der Nahrungsaufnahme wie auch in katabolen Situationen Freisetzung, Verwertung und Wiederaufbau von Glukose, Aminosäuren und freien Fettsäuren.

Nach der Nahrungsaufnahme steigt der Blutzuckerspiegel und führt zur Insulinausschüttung. Insulin fördert die Glukoseaufnahme in die Zellen, die intrazelluläre Glukoseverwertung, die Glykogensynthese und die Triglyzeridsynthese. Dadurch sinken der Blutzuckerspiegel und die Konzentration an freien Fettsäuren, was - wie bereits erwähnt - eine WH-Freisetzung zur Folge hat. Der immer noch erhöhte Insulinspiegel und die steigende WH-Konzentration fördern synergistisch maximal die Proteinsynthese. Als Antagonisten heben sie sich in ihrer Wirkung auf die Lipolyse und die Glukoseverwertung auf.

Sobald der Blutzucker Normalwerte erreicht hat, wird kein Insulin mehr sezerniert, und die Proteinsynthese nimmt ab. Der noch immer steigende WH-Spiegel bewirkt,

daß die Glukoseaufnahme minimal ist, und die vorhandene Glukose dem zentralen Nervensystem und anderen glukoseabhängigen Geweben (z.B. Erythrozyten) zur Verfügung steht. Gleichzeitig wird die Lipolyse enthemmt, damit als weitere Energielieferanten freie Fettsäuren und Glyzerin verfügbar sind. Der erhöhte FFS-Spiegel induziert die hepatogene Glukoneogenese, so daß die glukoplastischen Aminosäuren für die Eiweißsynthese aufgespart bleiben.

2.6.7 Rolle im Mineralhaushalt

Unter dem Einfluß von WH nimmt die renale Na^+-, K^+-, Phosphat- und Chloridausscheidung ab. Die Natriumretention, die durch den Zuwachs an Extrazellulärraum notwendig wird und mit einer Wasserretention verbunden ist, ist geringer als die Kaliumretention, die Folge der Protoplasmavermehrung ist. Phosphor und Kalzium werden der positiven Stickstoffbilanz entsprechend gespeichert. Infolge der verminderten renalen Ausscheidung steigt der Serumphosphatspiegel an. Trotz erhöhter enteraler Resorption und der gesteigerten Mobilisation aus dem Skelett kann der Serum-Ca^{2+}-Spiegel absinken, da die renale Ausscheidung von Kalzium unter dem Einfluß von WH zunimmt.

2.6.8 Wirkung auf die endokrinen Drüsen

Das Wuchshormon verbessert die Fähigkeit der ß-Zelle des Pankreas zur Insulinsynthese und -sekretion (pankreatroper Effekt). Nicht auszuschließen ist, daß das WH auch einen Einfluß auf die Transportgeschwindigkeit der ß-Granula zur Zellmembran nimmt oder die Anzahl der Glukoserezeptoren an den ß-Zellen vermehrt.
Über einen verminderten peripheren Glukoseverbrauch und eine Desensibilisierung der Zellen gegenüber Insulin (diabetogener Effekt) bewirkt WH indirekt eine gesteigerte Insulinsekretion.
Chronisch erhöhte WH-Konzentrationen führen zu einer Inselzellhyperplasie und bei prädisponierten Personen zum Diabetes mellitus.

Tabelle 2 : Klinische Tests zur somatotropen Funktion des HVL

Test	Testbedingungen	Latenzzeit bis zum Einsetzen der HGH-Antwort	Nebenwirkungen Nachteile
Insulintoleranztest (= insulininduzierte Hypoglykämie)	normales kristallines Insulin o,o5 - o,1 E/kg Körpergewicht (BZ soll unter 5o % des Ausgangswertes fallen)	45 - 75 Min.	Tachykardie, Tremor, Hypoglykämie (in 1 % der Fälle), Blut-pH verändert
Argininprovokationstest	l-Arginin-Monohydrochlorid als 5 - lo % Infusionslösung über 3o Minuten i.v. o,5 g/kg Körpergewicht	6o - 12o Min.	keine
Körperliche Anstrengung	z.B. Treppensteigen, Fahrradergometer	2o - 4o Min. nach Übungsbeginn	keine
Nachtrhythmusuntersuchung	HGH-Anstieg während der tiefen Schlafphasen. 1/2 stündige Messungen während der ersten 5 1/2 Stunden Nachtschlaf	Initialpeak 6o - 9o Min. nach Beginn der tiefen Schlafphasen	keine
L-Dopa	o,5 g/1,73 m^2 oral L-Dopa oder Erwachsene 5oo mg Kinder (15-3o kg) 25o mg Kinder (15 kg) 125 mg oral oder parenteral	3o - 12o Min.	Nausea, Erbrechen

Auf alle anderen Drüsen, wie Nebennieren, Nebenschilddrüse und Schilddrüse hat WH reine Wachstumswirkung und keinerlei sekretionsstimulierende Effekte.

2.7 Klinische Tests zur somatotropen Funktion des HVL

Die Bestimmung der WH-Konzentration im Serum erfolgt mit dem Radioimmunoassay. Da die vorhandenen RIA nur eine begrenzte Empfindlichkeit haben und die Normalwerte der WH-Konzentration oft an der unteren Grenze des Meßbereiches liegen, benutzt man bei Verdacht auf Hypophysenvorderlappeninsuffizienz Provokationstests. Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die heute üblichen Tests.

3 Wachstum

3.1 Wachstumsvoraussetzungen

Normales Wachstum setzt eine qualitativ und quantitativ ausreichende Nahrungszufuhr, normale Resorptions- und Verteilungsverhältnisse, ungestörte allgemeine Stoffwechselfunktion und eine zeitgerechte und mengenmäßig normale Wachstumspotenz des Gewebes voraus. Zu den wichtigsten "Wachstums- und Entwicklungshormonen" gehören die Schilddrüsenhormone, Gonaden- und Nebennierenhormone, Insulin und natürlich das WH und die WH-abhängigen Somatomedine.
Während Insulin eine Dauerwirkung hat,zeichnen sich die anderen Hormone dadurch aus, daß sie in den einzelnen Wachstumsphasen unterschiedliche Bedeutung haben. Im Einzelnen werden die Wirkungen der Hormone daher mit den Wachstumsphasen besprochen.

3.1.1 Genetische Wachstumsfaktoren

Bereits 1889 erkannte Sir Francis Galton, daß die Körpergröße polygen vererbt wird.

3.1.1.1 Einfluß der Körpergröße der Eltern

Die Endgröße von Kindern ist bei sonst optimalen Wachstumsbedingungen sehr stark von der Körpergröße der Eltern abhängig. Wie groß dieser Einfluß ist, zeigte eine Untersuchung an eineiigen Zwillingen, bei denen die Endgröße eine Korrelation von o,95 aufwies.

3.1.1.2 Einfluß des Geschlechts

Frauen sind im Durchschnitt kleiner als Männer. Dieser Unterschied kommt dadurch zustande, daß diejenigen Gene, welche Körpergröße und Reifungsgeschwindigkeit kodieren, auf den X und Y Chromosomen lokalisiert sind.
So bewirkt die Kombination XX eine um lo % schnellere Reifung als die Kombination XY. Die größere Reifungsgeschwindigkeit und der damit verbundene im Vergleich zu Jungen frühere Epiphysenfugenschluß, darüber hinaus das quantitativ geringere Wachstum während des Pubertätswachstumspurtes bedingen die geringere Endgröße der Mädchen. Gene, die eine große Endgröße bewirken, sind auf dem Y-Chromosomen lokalisiert. Dies erklärt, daß Männer mit dem Genom 47 XYY (Klinefelter-Syndrom) bei normalen Hormonspiegeln überdurchschnittlich groß sind.

3.1.1.3 Einfluß der Rasse

Auf Grund genotypischer Unterschiede ist ein Japaner im Durchschnitt kleiner als ein Europäer. Die genetischen Rassenunterschiede manifestieren sich aber nicht nur in der Differenz der Endgrößen, sondern auch in einem unterschiedlichen Geburtsgewicht und einer verschiedenen Reifungsgeschwindigkeit. So sind z.B. Babies der weißen Rasse bei der Geburt schwerer und größer als Babies dunkelhäutiger Rassen. Letztere entwickeln die motorischen Fähigkeiten dagegen schneller.
Das durchschnittliche Geburtsgewicht in Europa beträgt 3341 g, in Indien nur 2815 g. Dieser große Unterschied ist aber nicht allein auf genetisch bedingte Rassenunterschiede, sondern auch auf Umweltbedingungen (Unterernährung, Infektionen) zurückzuführen.

3.1.2 Exogene Wachstumsfaktoren

3.1.2.1 Einfluß der Ernährung

Während der Gravidät spielt die Ernährungssituation der Mutter eine geringere Rolle als erwartet, da der Fetus als perfekter "Parasit" seine Bedürfnisse auf Kosten der Mutter deckt.
Generell gilt, daß die Ernährung während der Schwangerschaft einen umso geringeren Einfluß auf das Wachstum in utero nimmt, je besser der Ernährungszustand der Mutter zum Konzeptionszeitpunkt ist.
Im postnatalen Leben wirken sich die Ernährungsbedingungen sowohl auf die Endgröße, als auch auf die Entwicklungsgeschwindigkeit aus. Chronische Unterernährung, z.B. durch Maldigestion, führt zu Entwicklungsretardierung und Minderwuchs.
Die allgemein verbesserte Ernährungssituation in Europa soll das Phänomen der "Akzeleration" erklären. Darunter versteht man die Unterschiede in der Reifungsgeschwindigkeit und der Endgröße zwischen zwei aufeinanderfolgenden Generationen: Jede Generation tritt nämlich ca. 1/2 Jahr früher in die Pubertät und ist durchschnittlich 1 - 2 cm größer als die Elterngeneration.

3.1.2.2 Einfluß der Jahreszeit

Statistisch gesehen wachsen Kinder, die zwischen März und Juli geboren wurden, besser und schneller als solche, die zwischen September und Februar geboren wurden.

3.1.2.3 Einfluß der sozialen Schichtzugehörigkeit

Je niedriger der soziökonomische Status, desto geringer sind nach englischen Studien Geburtsgröße, durchschnittliches Geburtsgewicht und Durchschnittsendgröße, und umso größer ist die perinatale Sterblichkeit.
Die unterdurchschnittliche Körpergröße in den niedrigeren sozialen Schichten erklärt sich durch die schlechtere

Ernährungssituation, den allgemein größeren Streß und die insgesamt schlechteren Umweltbedingungen - wie auch durch den Einfluß der unterdurchschnittlichen elterlichen Körpergröße.

3.1.3 Einfluß mütterlicher Faktoren auf das Wachstum

Der starke Einfluß mütterlicher Faktoren auf das intrauterine Wachstum zeigt sich in der Tendenz einer Frau, Kinder mit ähnlichem Geburtsgewicht zu gebären.

3.1.3.1 Einfluß der Körpergröße der Mutter

Große Mütter haben große Kinder, kleine Mütter haben kleine Kinder. Klassisches Beispiel (s. Abbildung 6) für die Bedeutung der mütterlichen Körpergröße ist die Kreuzung eines männlichen Shetlandponies mit einem weiblichen Zugpferd, bzw. die eines männlichen Zugpferdes mit einem weiblichen Shetlandpony. Das Fohlen der "Zug-Stute" ist bei der Geburt dreimal so groß wie das der "Shetland-Stute". Das kleinere Fohlen zeigt zwar Aufholwachstum, hat jedoch selbst im 2. Lebensjahr den Vorsprung nicht eingeholt.

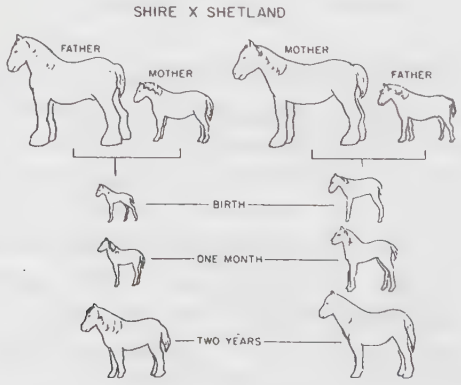


Abbildung 6: Einfluß der mütterlichen Körpergröße auf die Endgröße am Beispiel von Pferden.

3.1.3.2 Einfluß mütterlicher Umweltbedingungen

Ein längerer Höhenaufenthalt über 1000 m oder eine Anämie der Mutter während der Schwangerschaft führen zu einer chronischen Hypoxie des Foeten und damit zu einer Behinderung des intrauterinen Wachstums.
Starkes Rauchen z.B. bewirkt über eine Konstriktion der Plazentagefäße eine chronische Minderversorgung des Foeten und damit ebenfalls ein entsprechend niedriges Geburtsgewicht.

3.1.3.3 Einfluß der Anzahl vorausgegangener Geburten

Erstgeborene sind bei der Geburt durchschnittlich kleiner als nachgeborene Kinder derselben Mutter. Der Unterschied erklärt sich dadurch, daß das intrauterine Wachstum der Erstgeborenen durch die relativ geringere Uteruselastizität beschränkt wird, während bei den später Geborenen der Uterus bereits vorgedehnt ist.
Im postnatalen Leben holen Erstgeborene diesen Vorsprung auf und sind mit bereits 7 Jahren im Durchschnitt 2,3 cm größer als die Nachgeborenen.
Das "Nachholwachstum" der Erstgeborenen, das in unteren sozialen Schichten besonders ausgeprägt ist, kann auf die bessere physische Verfassung und den Altersunterschied der Mütter bei der ersten Schwangerschaft zurückgeführt werden.

3.2 Wachstumsphasen

3.2.1 Fetales Wachstum

Bis vor kurzem war das intrauterine Wachstum nur an Hand des Geburtsgewichtes und der Geburtslänge beurteilbar. Durch die Weiterentwicklung der Ultraschalltechnik konnte man eine Vielzahl von Erkenntnissen über das intrauterine Wachstum gewinnen. So ist es heute möglich, auf Grund von Erfahrungswerten mittels der Embryogröße den Konzeptionszeitpunkt ($\pm$ 4 Tage) im ersten Trimenon einer Schwangerschaft zu bestimmen.

Fetales Wachstum wird entscheidend von den Schilddrüsenhormonen beeinflußt. Bereits 6 Wochen nach der Konzeption ist die Schilddrüse des Embryos vollständig entwickelt und 5 Wochen später beginnt die Jodination und die Synthese von T_4. Bei der Geburt ist der Spiegel des freien T_4 im Nabelvenenblut höher als im mütterlichen Blut und erreicht vorübergehend Werte, die beim Erwachsenen als thyreotoxisch betrachtet werden.
Wie wichtig Schilddrüsenhormone für eine normale Entwicklung und normales Wachstum in utero sind, erkennt man an athyreoten Babies, die neben geistigen Schäden eine allgemeine Retardierung aufweisen - obwohl mütterliche Schilddrüsenhormone in geringen Konzentrationen plazentagängig sind.
Wie bereits unter 1.7 ausgeführt, beeinflußt Insulin das fetale Wachstum. Im Gegensatz dazu scheint WH das intrauterine Wachstum nicht zu beeinflussen, denn Kinder mit genetisch bedingtem WH-Mangel haben ein normales Geburtsgewicht und fallen erst einige Monate nach der Geburt durch Wachstumsrückstand auf. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die das Wachstum vermittelnden Rezeptoren erst während des ersten Lebensjahres für WH sensibilisiert werden, so daß WH anfangs nur Kontrollfunktion im Glukosehaushalt und keine somatotrope Wirkung besitzt. Über die Aufrechterhaltung der Homöostase im Glukosehaushalt wirkt WH allerdings indirekt am Gedeihen des Foeten mit. Auch mütterliches WH ist für das intrauterine Wachstum nicht erforderlich, da Frauen mit hypophysärem Zwergwuchs normalgewichtige Kinder zur Welt bringen. Da mütterliches Somatomedin nicht plazentagängig ist, kann es nicht direkt das fetale Wachstums beeinflussen. An plazentare Rezeptoren gebunden, könnte es jedoch indirekt die Stoffzufuhr zum Foeten beeinflussen.
Somatomedine sind bei der Geburt nur in sehr niedrigen Konzentrationen im Nabelvenenblut nachweisbar. Ein Mangel an dem spezifischen SM-Carrier, Suppression der SM-Syntese durch plazentares Östrogen oder die Unreife der SM-bildenden Strukturen kann hierfür verantwortlich sein. In den

postnatalen Tagen erreicht der SM-Spiegel - dem WH Peak folgend - kurzfristig eine Maximum. Der steile Abfall der SM-Konzentrationen wird durch eine langsame, gleichmäßige Zunahme der SM-Konzentration abgelöst, die bis zum Abschluß des Wachstums anhält.
Neuerdings wird die Existenz eines embryonalen Somatomedins postuliert, nachdem auf embryonalen Zellen spezifische Somatomedinrezeptoren entdeckt wurden.

3.2.2 Postnatales Leben

Im folgenden Abschnitt wird eine ungestörte Stoffwechselfunktion und ein normales endokrines System als Wachstumsvoraussetzung betrachtet und die Wirkung der eigentlichen "Wachstumshormone" im postnatalen Leben ausgeführt.
Das wohl bekannteste und wichtigste somatotrope Hormon im postnatalen Leben ist das WH. Wie bereits erwähnt, entwickelt sich die somatotrope Wirkung, die über die SM vermittelt wird, im Laufe des ersten Lebensjahres.
Daneben besitzt das Wachstumshormon auch im postnatalen Leben Kontrollfunktion im Glukosehaushalt.
Nicht zuletzt wegen seiner Strukturhomologie mit dem WH wurde das Prolaktin als wachstumsstimulierendes Hormon in Betracht gezogen. Francis und Hill (1975) berichten über eine durch Prolaktin ausgelöste Somatomedinproduktion in der Rattenleber. Beim Menschen konnte bisher kein somatotroper Effekt - wohl aber eine Beeinflussung der Laktation und der Steroidsynthese durch Prolaktin nachgewiesen werden.
Für ein normales Längenwachstums, für eine normale Skelettreifung und ganz besonders für eine normale ZNS-Entwicklung sind die Schilddrüsenhormone unentbehrlich. Eine Hypothyreose nach dem 2. Lebensjahr führt zur allgemeinen Wachstumsverzögerung mit geistiger und psychomotorischer Retardierung. Eine Schilddrüsenunterfunktion vor Beendigung des 2. Lebensjahres hat in Abhängigkeit von Dauer und Intensität eine bleibende Intelligenzminderung sowie reversible

Entwicklungs- und Wachstumsretardierung zur Folge. Während die zerebralen Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion vor Abschluß der ZNS-Reifung, also während der ersten zwei Lebensjahre, irreversibel sind, sind die Veränderungen einer später einsetzenden Hypothyreose durch Substitution von Schilddrüsenhormonen reversibel.
Im Gegensatz dazu sind die Auswirkungen einer Schilddrüsenüberfunktion auf das Wachstum gering: Neben den klinischen Zeichen der Hyperthyreose (Tachykardie, Tremor, motorisch-psychische Unruhe, Diarrhoe, Schwitzen ...) führt ein Überfluß an Schilddrüsenhormonen zu einer geringen Beschleunigung von Längenwachstum und Skelettreifung.
Die Regulation der Schilddrüsenhormon-Ausschüttung erfolgt über den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis mit TRH und TSH als Verstärker. Da TRH zusätzlich die Ausschüttung von Prolaktin stimuliert, und die TSH-Ausschüttung durch Schilddrüsenhormone, Somatostatin, WH und Glukokortikoide vermindert wird, ergibt sich eine Palette von möglichen Interaktionen zwischen den einzelnen Regelkreisen.
Ausschlaggebend für den pubertären Wachstumsspurt und die Beendigung des Wachstums durch den Epiphysenfugenschluß sind die Sexualhormone, die in Östrogene, Gestagene und Androgene eingeteilt werden. Die Bildung der Sexualhormone erfolgt in den weiblichen Keimdrüsen, den Leydigschen Zwischenzellen der Testes, in der Nebennierenrinde und bei Schwangerschaft in der Plazenta und steht unter dem Einfluß von LH, FSH und ICSH bzw. deren Releasing Faktoren.
Der Eintritt der Pubertät wird von einem dienzephalen Zentrum ausgelöst, das bei einer bestimmten Skelettreife (bei Mädchen mit ca. 11 Jahren, bei Knaben mit ca. 13 Jahren) eine Sensibilitätsabnahme der hypothalamischen Rezeptoren für die inhibitorische Wirkung der Sexualhormone bewirkt. So ist mit zunehmender Reife ein höherer Sexualhormonspiegel nötig, um die Ausschüttung der Gonadotropine zu hemmen.
Die Geschlechtshormone sind neben der embryonalen Geschlechtsdifferenzierung für die pubertäre Entwicklung

und Ausreifung der Geschlechtsorgane, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, die zyklischen Veränderungen von Uterusschleimhaut und Brustdrüse, die Ovulation und die Spermiogenese verantwortlich. Neben diesen Aufgaben haben die Sexualhormone für das Wachstum eine große Bedeutung. Durch Androgene, die in geringeren Konzentrationen auch von der weiblichen Nebennierenrinde gebildet werden, wird das epiphysäre und das appositionelle Wachstum sowie die Skelettreifung gefördert. Außerdem bewirken die Androgene eine Vermehrung der Muskelzellzahl und -größe, führen zu einer Zunahme der Knochenmasse und fördern das Breitenwachstum des Schultergürtels.
Östrogene beschleunigen in erster Linie die Skelettreifung, d.h. den Wachstumsfugenschluß. Dadurch bewirken sie trotz gleichzeitiger Förderung des Längenwachstums eine geringere Endgröße der Frau im Vergleich zum Mann. Therapeutisch werden Östrogene heute eingesetzt, um bei Mädchen durch vorzeitigen Epiphysenfugenschluß ein überdurchschnittliches Wachstum zu bremsen.

3.3 Wachstumsstörungen

Die Wachstumsgeschwindigkeit und die aktuelle Körpergröße sind ein gutes Maß für den Gesundheitszustand eines Kindes, zumal viele Krankheiten das Längenwachstum hemmen, bevor krankheitsspezifische Symptome manifest werden.
Zur Beurteilung des Wachstums haben die Arbeiten von Tanner sehr viel beigetragen. Tanner erstellte in einer Longitudinalstudie an Kindergärten und Schulen Englands Normbereiche für Körpergröße, Wachstumsgeschwindigkeit, Kopfumfang und Gewicht in Abhängigkeit vom Alter.
Nur an Hand mehrerer, über einen Zeitraum verteilter Messungen ist es möglich, Beginn, zeitlichen Ablauf und Dynamik einer Wachstumsstörung zu beurteilen und damit die Ursache der Störung zu ermitteln.

3.3.1 Einteilung der Wachstumsstörungen

Eine Wachstumsstörung kann sich sowohl durch extremes Wachstum (z.G. Gigantismus) oder durch unterdurchschnittli-

ches Wachstum (z.B. Hypothyreose) manifestieren. Im folgenden soll nur auf die Einteilung und die Ursachen der Wachstumsretardierung eingegangen werden.
Kinder werden als minderwüchsig bezeichnet, wenn ihre Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile liegt.
Generell unterscheidet man proportionierten Minderwuchs (z.B.familiären Minderwuchs, primordialen Minderwuchs) von disproportioniertem Minderwuchs (z.B. Achondroplasie). Eine andere Einteilung differenziert zwischen pränatal einsetzenden Wachstumsstörungen (z.B. intrauterinem Minderwuchs) und postnatal einsetzenden primären (z.B. WH-Mangel) und sekundären Wachstumsstörungen (z.B. psychosozialem Minderwuchs).
Die folgende Aufzählung gibt eine Einteilung der Minderwuchsformen nach den Ursachen wieder:

3.3.1.1 Variationen der Norm

- Genetischer Kleinwuchs (fam. Minderwuchs).
- Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

3.3.1.2 Zerebrale Regulationsstörung

- Zerebraler Kleinwuchs - bei organischen oder metabolischen ZNS-Erkrankungen, Mikrozephalie, angeborener oder erworbener Hirnschädigung.
- Psychosozialer Kleinwuchs.

3.3.1.3 Hormonale Störung

- WH-Mangel (Hypophysärer Minderwuchs).
- Laron-Kleinwuchs (niedrige, nicht stimulierbare Somatomedinkonzentrationen bei hohem immunoreaktiven WH).
- Hypothyreose und Athyreose.
- Cushing-Syndrom.
- Hypoparathyreoidismus.
- Pubertas praecox.
- Adrenogenitales Syndrom.
- Prader-Willi-Syndrom.

3.3.1.4 Stoffwechselstörungen und -anomalien

- Hypoxämischer Minderwuchs (Kongenitale Herzfehler).
- Intestinaler Minderwuchs (z.B. Mukoviszidose).
- Hepatischer Minderwuchs (Leberzirrhose).
- Renaler Minderwuchs (Niereninsuffizienz).
- Rachitischer Minderwuchs (Vitamin D-Mangel).
- Speicherkrankheiten (Mukopolysaccharidosen).

3.3.1.5 Mit Skelettanomalien kombinierter Minderwuchs

- Achondroplasie und Hypochondroplasie.
- Osteogenesis imperfecta.
- Epi- und metaphysäre enchondrale Dysostosen.
- Diastrophischer Zwergwuchs.
- Marmorknochenkranheit.
- Hereditäre Osteodystrophie.

3.3.1.6 Minderwuchs ohne primäre Knochenbeteiligung

- Chromosomale Aberration (Turner-,Down-Syndrom).
- Progerie.
- Cockayne-Syndrom.
- Hallermann-Streiff-Syndrom.
- Cornelia de Lange Syndrom u.v.a.

3.3.2 Ätiologie, Klinik und Therapie bestimmter Minderwuchsformen

Im folgenden werden die Minderwuchsformen,deren Insulin- und Wuchshormonhaushalt Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit sind, besprochen.

3.3.2.1 Familiärer Minderwuchs[1]

Familiärer Minderwuchs ist eine Normvariante und damit keine Erkrankung. Es handelt sich hierbei um gesunde,

---

1) syn.: genetischer Minderwuchs, konstitutioneller Minderwuchs, familial short stature,constitutional short stature, inherited smallness.

kleinwüchsige Kinder kleiner Eltern. Definitionsgemäß spricht man von einem proportionierten, postnatal beginnenden Minderwuchs. Oft ist die Tendenz von Generation zu Generation progredient, da durch die Wahl kleiner Ehepartner die Körpergröße als Selektionsfaktor wirksam wird. Die Reifung von Skelett, Gebiß und Geschlechtsorganen entspricht dem chronologischen Alter. Da die Wachstumshormon-, Insulin- und Somatomedinspiegel im Normbereich liegen, bleibt die Zufuhr von exogenem WH und Androgenen wirkungslos.
Der familiäre Minderwuchs ist Folge multifaktorieller Vererbung und kann bisher therapeutisch nicht beeinflußt werden.
Prognose: Die zu erreichende Endgröße ist unterdurchschnittlich, Intelligenz und Geschlechtsreife jedoch unbeeinträchtigt.

3.3.2.2 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung[1]

Die kEV ist die weitaus häufigste Minderwuchsform im Kindesalter und die häufigste Ursache für einen verspäteten Pubertätseintritt. Wachstumsrückstand und verspätete Pubertät sind die Folgen der verminderten Reifungsgeschwindigkeit des gesamten Organismus. "These children simply have a tempo of growth which is lentissimo, for reasons not yet understood". (Tanner et al.,1971). Da bislang keine endokrinologische Ursache gefunden werden konnte, wurde u.a. eine relative Resistenz des Knochen- und Knorpelgewebes gegenüber den Somatomedinen oder dem Wachstumshormon auf Grund genetischer Unterschiede angenommen. In den meisten Fällen folgt die kEV einem autosomal dominanten Erbgang (Bierich, 1975).

---

1) syn.: delayed adolescence, delayed puberty, constitutional delay in growth and adolescence, slow maturers, familial slow maturation.

Obwohl Jungen und Mädchen gleichermaßen betroffen sind, werden dem Arzt relativ mehr Jungen vorgestellt. "It is noteworthy that of the 1,2oo children referred to us for evaluation of growth retardation during the last four years, two thirds were males and one third females....." (Karp et al., 1973)
Möglicherweise sind die Eltern eines minderwüchsigen Jungen in Unwissenheit der Tatsache, daß die Pubertät bei Jungen zwei Jahre später als bei Mädchen eintritt, über das Ausbleiben der sexuellen Reifung stärker beunruhigt, zumal der Körpergröße bei Jungen im Hinblick auf die spätere soziale Rolle mehr Bedeutung zukommt als bei Mädchen. Als eine zusätzlich psychische Belastung wirkt sich der "preadolescent dip" aus. Damit bezeichnet man den starken Rückgang der Wachstumsraten bei der kEV vor dem Pubertätsbeginn, der zeitlich mit dem Wachstumsschub der Altersgenossen zusammenfällt, wodurch die Größenunterschiede noch krasser werden. Der Wachstumsrückstand, der in den ersten Lebensjahren deutlich wird, beträgt später 2 - 3 Jahre. Die allgemein verlangsamte Reifung resultiert in einer gleichmäßigen Retardierung von Knochenreifung, Längenalter und sexueller Entwicklung.
Prognose: Infolge des verzögerten Epiphysenfugenschlusses resultiert eine längere Wachstumsdauer, wodurch immer eine normale Körpergröße, wenn auch oft im unteren Normbereich, erreicht wird. Da die Pubertät mit Verspätung spontan einsetzt und normal abläuft, ist keine Therapie nötig. Lediglich in Fällen deutlicher psychischer Beeinträchtigung und Minderwertigkeitskomplexe kann bei einem Jungen, bei dem die Pubertät noch weit entfernt scheint, eine temporäre Therapie mit Testosteron und Anabolika indiziert sein. Das Ziel dieser Therapie ist, das Wachstum und die Pubertät zu beschleunigen.

3.3.2.3 Hypophysärer Minderwuchs[1]

Lediglich bei lo % aller Kinder mit Zwergwuchs ist ein WH-Mangel die Ursache für den Wachstumsrückstand (1:3oooo). Dabei unterscheidet man zwischen einem Panhypopituitarismus, bei dem sämtliche HVL-Hormone fehlen, und einem isolierten WH-Mangel. Natürlich gibt es dazwischen auch Übergangsformen. Der Mangel an Wachstumshormon führt zu einem proportionierten, postnatal beginnenden Zwergwuchs. Nur 35 % der hypophysären Zwerge zeigen bereits nach dem ersten Lebensjahr einen Wachstumsrückstand; meistens wird erst während des 3. Lebensjahres ein Wachstumsdefizit bemerkt, so daß die Diagnose relativ spät gestellt wird.
Bei unbeeinträchtigter geistiger Entwicklung führt die progressive Wachstumsverzögerung zu einem retardierten Knochenalter mit verzögerter Ossifikation und ausbleibendem Epiphysenfugenschluß bei noch stärker ausgeprägter Retardierung der Längenentwicklung. Trotz des Ausbleibens des Epiphysenfugenschlusses kommt es auch nach dem 2o. Lebensjahr nicht zur normalen Körpergröße, denn unbehandelt stagniert die Skelettreifung häufig bei einem Knochenalter zwischen lo - 13 Jahren und einer durchschnittlichen Größe unter 135 cm. Klinische Kennzeichen des WH-Mangels sind: "Puppengesicht" (kurze Nase, kleiner Oberkiefer), Akromikrie, zarte, vorzeitig gerunzelte Haut, feine dünne Haare, leichte Stammfettsucht, Ermüdbarkeit und Schlafsucht, Kältegefühl, Hypoglykämien, relativ kleine Hände und Füße und Hypogonadismus infolge verzögerter, unvollständiger oder fehlender Pubertät.
Ursache für den WH-Mangel sind raumfordernde intrakranielle Prozesse (z.B. Kraniopharyngiom), granulomatöse intrakranielle Erkrankungen (z.B. Tbc, M. Hand-Schüller-Christian) und intrakranielle Infektionen. In ca. lo % liegt eine autosomal rezessive Vererbung vor. Die größte Einzelgruppe bil-

---

1) sy.: WH-Mangel, Hypopituitarismus, Pituitary dwarfs.

det die sogenannte idiopathische Form des WH-Mangels, bei der ein hoher Anteil der Erkrankten anamnestisch eine schwere Geburt aufweist. Die Therapie erfolgt bis zum Wachstumsfugenschluß in Form von parenteraler WH-Zufuhr. Unter dieser Therapie wird oft eine latente Schilddrüsenunterfunktion manifest und behandlungsbedürftig. Je nach Ausmaß der Hypophyseninsuffizienz müssen u.a. noch weitere Hormone substituiert werden. Die Prognose unter WH-Therapie ist gut, da eine normale Endgröße erreicht wird. Allerdings können im Laufe der recht kostspieligen Substitutionstherapie Antikörper gegen das WH gebildet werden und ein Umsteigen auf ein anderes WH-Präparat nötig machen.

3.3.2.4 Hypothyreose (thyreogener Minderwuchs)

Wie bereits unter 3.2.2 ausgeführt, hat eine unbehandelte Schilddrüsenunterfunktion vor Beendigung des 2. Lebensjahres irreversible ZNS-Schäden zur Folge. Hypothyreote Säuglinge fallen durch überdurchschnittliche Schwangerschaftsdauer, unreifes Gesicht mit niedriger Nasenwurzel, große posteriore Fontanelle, Makroglossie,allgemeine Hypotonie, Trinkschwäche, periphere Zyanose und gelegentlich Nabelhernien auf. Im Kindesalter manifestiert sich eine Hypothyreose durch ausgeprägte Retardierung geistiger und körperlicher Entwicklung, Minderwuchs mit verzögertem Wachstumsfugenschluß und verspäteter Zahnung, Pseudo-Perthes und Wirbelsäulenlordose, heisere Stimme und feines trockenes Haar, kalte Hände und rauhe, trockene gelbliche Haut.
Die Diagnose der Hypothyreose nach dem klinischen Erscheinungsbild ist trotz dieser vielen Symptome schwierig, weil hypothyreoter und euthyreoter Status ohne scharfe Grenze ineinander übergehen. Eine kongenitale Schilddrüsenunterfunktion kann ihre Ursache in einer hereditären Synthesestörung haben, ferner in Jodmangel, in der Behandlung der Mutter mit schwefelhaltigen Thyreostatika oder in einer hypophysären (TSH-Mangel) bzw. hypothalamischen (TSH-RF-Mangel) Störung.

In der Mehrzahl der Fälle bleibt die Ursache freilich unklar. Eine erworbene Hypothyreose kann durch Jodmangel, vor allem aber durch eine Thyreoiditis entstanden sein. Die Therapie besteht in der Substitution der Schilddrüsenhormone. Durch die routinemäßige Bestimmung von TSH am 2. - 5. Lebenstag kann ein Schilddrüsenhormonmangel sehr früh diagnostiziert werden, so daß die Prognose infolge der frühzeitigen Behandlung gut ist.

3.3.2.5 Small for Date[1]

Unter "Small for Date" versteht man die Untergewichtigkeit eines Neugeborenen im Verhältnis zur Schwangerschaftsdauer. "Small for Date" im weitesten Sinne sind alle termingerecht geborenen Kinder, die mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegen.
Beginnt die intrauterine Wachstumshemmung bereits in der Frühgravidität, so sind sämtliche Organe mehr oder weniger hypoplastisch (d.h. die Zellzahl ist vermindert). In diese Gruppe gehören Kinder mit intrauterinen Infektionen, Alkoholembryopathien, chromosomale Aberrationen. Die zweite, größere Gruppe umfaßt die eigentlichen hypotrophen (d.h. verminderte Zellgröße) Neugeborenen, deren Unterernährung auf einer Plazentainsuffizienz beruht und die durch den Mangel an subkutanen Fettreserven auffallen. Ursache hierfür sind EPH-Gestosen und Nikotinabusus der Mutter, Mehrlingsschwangerschaften u.a.
Charakteristisch sind die Neigung zu Hypoglykämien - bedingt durch Mangel an hepatischem Glykogen - , häufige Asphyxien und Störungen der Thermoregulation infolge mangelhafter subkutaner Fettreserven.
Die Prognose ist von der Ursache abhängig. Bierich (1977) berichtet, daß hypotrophe SFD ihren Wachstumsrückstand innerhalb von 3 Jahren zum großen Teil aufgeholt haben. Bei den hypoplastischen SFD ist die Prognose schlechter.

---

1) syn.: hypotrophes Neugeborenes, pränatale Dystrophie, intrauteriner Minderwuchs, low birthweight (LBW), fetal malnutrition, small for gestational age (SGA), light for date (LFD).

3.3.2.6 Ullrich - Turner - Syndrom[1]

Die Ursache dieses pränatal beginnenden, proportionierten Minderwuchses liegt in etwa 9o % der Fälle in einer vollständigen X-Monosomie, die auf einer Verteilungsstörung der Gonosomen beruht. In den übrigen Fällen besteht entweder ein Mosaik (XO/XX) oder eine Strukturaberration mit partieller X-Monosomie (z.B. d. Deletion). Dabei können die Krankheitssymptome schwächer ausgeprägt sein oder ganz fehlen. Bereits das Neugeborene weist neben einem verminderten Geburtsgewicht einige morphologische Anomalien auf: Hand- und Fußrückenödeme, antimongoloide Augenstellung, tiefsitzende Ohren, multiple Pigmentnaevi, weitauseinanderstehende hypoplastische Mamillen, Herz- oder Nierenmißbildungen.
Das verlangsamte Wachstum und der fehlende Pubertätswachstumsspurt in Verbindung mit einem tiefen, breiten Haaransatz, einem Pterygium colli und einem gedrungenen Körperbau müssen den Verdacht in Richtung Ullrich-Turner-Syndrom lenken. Weitere morphologische Anomalien sind Schildthorax, Cubitus valgus, verkürztes Metacarpale IV, hoher Gaumen und sexueller Infantilismus. Spätestens beim Ausbleiben der Pubertät und damit fehlender Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale sollte die Diagnose gestellt und an Hand einer Chromosomenanalyse gesichert werden. Die Prognose ist schlecht, da bei weitgehend unbeeinträchtigter Intelligenz im Durchschnitt nur eine Körpergröße von 14o - 147 cm erreicht wird und auf Grund der Gonadendysgenesie Infertilität bestehen bleibt. Der Minderwuchs spricht auf Anabolika an, doch wird die Endgröße nicht wesentlich gesteigert. Die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale kann durch eine Östrogentherapie gefördert werden.

---

1) syn.: X - Monosomie, XO - Gonadendysgenesie

3.3.3 Typische Wachstumskurven bei verschiedenen Minderwuchsformen

Die Abbildungen 7a - 7e geben einen Überblick über charakteristische Wachstumskurven bei familiärem Minderwuchs (7a), konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (7b), hypophysärem Minderwuchs (7c), Ullrich-Turner-Syndrom (7d) und intrauterinem Kleinwuchs (7e).
Beim familiären Minderwuchs (Abb. 7a) erfolgt das Wachstum entlang der 3. Perzentile oder darunter. Bei zeitgerechtem Einsetzen des pubertären Wachstumsspurtes resultiert eine unterdurchschnittliche Endgröße.
Im Unterschied dazu besteht beim intrauterinen Kleinwuchs (7e) bereits bei der Geburt ein Wachstumsrückstand. In Abhängigkeit von der Ursache kann dieses Defizit aufgeholt werden.
Bei der kEV (Abb. 7b) folgt das Wachstum in mehr oder weniger großem Abstand der 3. Perzentile. Vor Pubertätsbeginn fällt die Wachstumskurve ab (preadolescent dip), um dann verspätet den Pubertätswachstumsspurt nachzuholen und die Perzentile zu schneiden. Infolge der verlängerten Wachstumsdauer wird eine normale, wenn auch oft unterdurchschnittliche Endgröße erreicht.
Bei der Abbildung 7c wird die Progredienz der Wachstumsverzögerung bei WH-Mangel deutlich: Die Wachstumskurve entfernt sich mehr und mehr von der 3. Perzentile. Der pubertale Wachstumsschub setzt - wenn überhaupt - verzögert ein. Die Endgröße liegt weit unter der Norm.
Die Minderwüchsigkeit beim Ullrich-Turner-Syndrom (Abb. 7d) ist durch den bereits bei der Geburt vorhandenen Wachstumsrückstand und den fehlenden pubertären Wachstumsspurt gekennzeichnet. Die Endgröße liegt auch hier weit unter der Norm.

Tabelle 3 : Differentialdiagnose der Minderwuchsformen

	Fam.MiWu	kEV	Hyp.MiWu	Hypothyreose	SFD	Turner
Vererbung	ja	ja	> 90% nein	nein	nein	nein
Geburtsgewicht	normal	normal	normal	normal/↓	↓	oft ↓
Beginn der Wachstumsstörung	Kleinkindesalter	Kleinkindesalter	35 % 1.L.J. 65 % 2.L.J.	mit Geburt	intrauterin	intrauterin
Zahnung	normal	verspätet	verspätet	verspätet	normal	normal
Skelettreifung	normal	verspätet	verspätet	verspätet	normal	normal
Genitalentwicklung	normal	verspätet	verspätet bzw. infantil	verspätet	normal	infantil
typische Physiognomie	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Intelligenz	normal	normal	normal	vermindert	normal	normal
Knochenalter/ Längenalter	> 1	1	> 1	< 1	1	> 1
Pubertätswachstumsspurt	ja	ja	oft nicht	ja	ja	nein
Serum-T_4	normal	normal	oft vermindert	vermindert	normal	normal

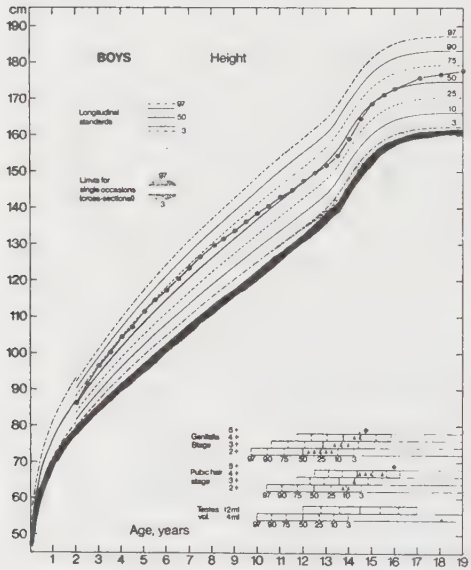


Abb. 7a: Familiärer Minderwuchs

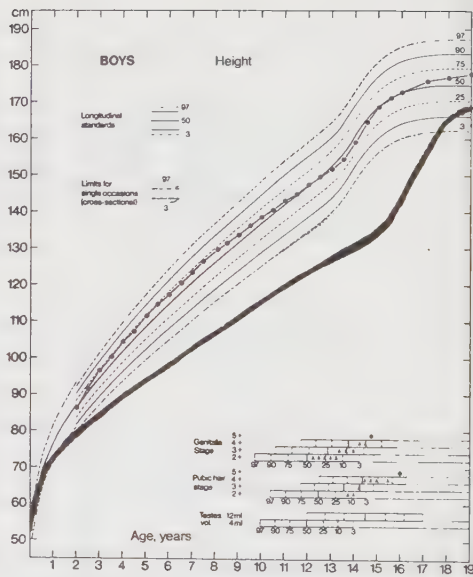


Abb. 7b: konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

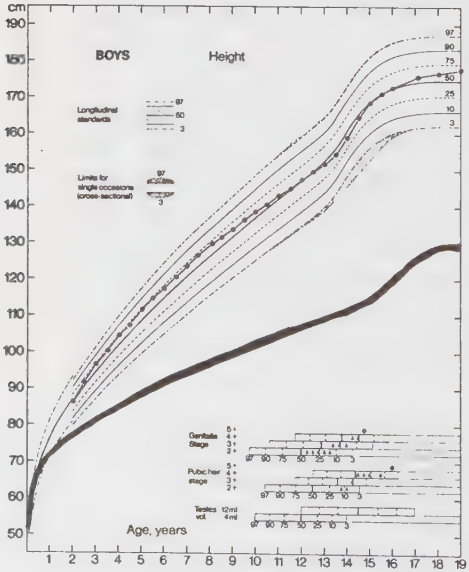


Abb. 7c: hypophysärer Minderwuchs

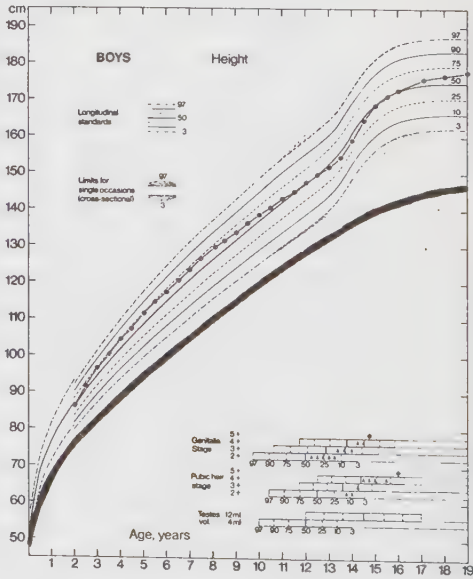
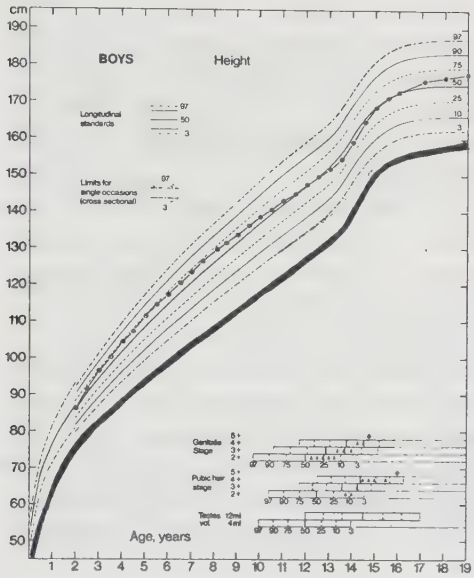


Abb. 7d: Ullrich-Turner-Syndrom



Der Vergleich dieser Wachstumskurven macht deutlich, daß bei der Beurteilung von Wachstumsstörungen möglichst von einer Vielzahl von Meßwerten ausgegangen werden sollte, um die Dynamik der Wachstumsstörung, ihren Beginn und zeitlichen Ablauf einschätzen zu können.

Abb. 7e: Intrauteriner Minderwuchs

4 Untersuchungsplan, Material und Methoden

4.1 Untersuchungsplan

Bei der Untersuchung von Wachstumshormon- und Insulinsekretion bei einzelnen Minderwuchsformen kamen verschiedene Autoren zu abweichenden Ergebnissen.
Mit dieser Arbeit sollten die Insulin- und Wachstumshormonverhältnisse am Tübinger Patientengut überprüft und mit den bereits vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.
Dazu wurden sämtliche Patienten einem Argininprovokationstest unterzogen und zur Auswertung in sieben ätiologisch einheitliche Gruppen unterteilt.

4.2 Patientengut

Die 88 Kinder in dieser Studie wurden zwischen 1976 und 1982 in der Tübinger Kinderklinik untersucht - entweder wegen eines ausgeprägten Minderwuchses, des Ausbleibens der Pubertät oder im Rahmen der bereits laufenden Behandlung einer anderen Erkrankung.
Das durchschnittliche Alter beträgt 9,7 Jahre (1,2 - 18,5). Mit Ausnahme der Gruppe kEV-P_{II} befanden sich alle Kinder zum Untersuchungszeitpunkt in einem vorpubertären Entwicklungsstadium. Die Gruppe kEV-P_{II} enthält Jugendliche in verschiedenen Pubertätsstadien.
Von den 88 Kindern sind 29 Mädchen (33%), 59 sind Jungen (67%). Diese Verteilung entspricht exakt dem oft erwähnten 1 : 2 Verhältnis (Brasel et al., 1965; Bierich, 1975; Karp et al., 1975). Die 88 Kinder wurden je nach Ursache des Minderwuchses in 7 Gruppen eingeteilt. Im folgenden Abschnitt wird die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen besprochen.

4.2.1 Kontrollgruppe

Die 13 Kinder der Kontrollgruppe, 5 Mädchen und 8 Jungen, sind im Durchschnitt 9,8 Jahre alt.
Da der bei allen Kindern vorgenommene Arginin-Provokationstest ohne ausreichende Indikation nicht durchgeführt wurde, besteht diese Gruppe aus Kindern mit Kleinwuchs verschiedener Ursache. Es wurden nur Kinder in die Kontrollgruppe aufgenommen, bei denen ein WH-Mangel auf Grund klinischer und laborchemischer Untersuchungsergebnisse ausgeschlossen war. Unserer Kontrollgruppe (13 Kinder) gehören u.a. 5 Kinder mit familiärem Minderwuchs, ein Kind mit kardial bedingtem Minderwuchs und zwei Kinder mit Hypochondroplasie an (siehe dazu Tabelle 4). Wenn Krankheiten vorlagen, bei denen pathologische Werte für WH und Insulin nicht ausgeschlossen werden können, wurden diese Kinder aus der Kontrollgruppe herausgenommen, z.B. bei vermindertem Somatomedinspiegel bei M.Crohn, bei chronischer Nierenentzündung u.a.
Der Vergleich (siehe Tabelle 5) mit einer Kontrollgruppe von normalwüchsigen Kindern und Jugendlichen aus der Literatur

Tabelle 4:

Die Kontrollgruppe setzt sich aus Kindern mit folgenden Minderwuchsformen zusammen:

Familiärer Minderwuchs	5 Kinder
Hypochondroplasie	2 Kinder
Minderwuchs unklarer Genese	3 Kinder
Cherubismus (nicht endokrin)	1 Kind
Hodenhochstand	1 Kind
Kardial bedingter Minderwuchs	1 Kind

Tabelle 5:

Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Kontrollgruppe dieser Studie mit den Werten einer Kontrollgruppe aus der Literatur (Sizonenko et al., 1975).

Tabelle 5a: WH-Werte nach Argininfusion

Sizonenko		Tübinger Kinderklinik	
o min	2,5 ± o,6 ng WH	o min	8,2 ± 9,1 ng WH
3o min	1o,7 ± 3,8 ng WH	3o min	13,8 ± 12,1 ng WH
6o min	15,6 ± 3,2 ng WH	6o min	2o,o ± 11,6 ng WH
9o min	11,6 ± 3,6 ng WH	9o min	9,6 ± 6,6 ng WH
12o min	4,7 ± 1,9 ng WH	12o min	8,o ± 8,2 ng WH

Sizonenko erhielt diese Werte von 1o normalwüchsigen Kindern und Jugendlichen im Anschluß an eine 3-tägige Diät (55 % Kohlenhydrat, 17 % Fett, 28 % Eiweiß) nach Provokation mit einer 3o-minütigen Argininfusion (2o g Argininmonochlorid/m²).

Tabelle 5b: Insulinwerte nach Argininfusion

Sizonenko		Tübinger Kinderklinik	
o min	4,3 ± 3,1 µE Ins.	o min	14,2 ± 11,6 µE Ins.
3o min	39,7 ± 1o,2 µE Ins.	2o min	39,o ± 12,4 µE Ins.
6o min	11,3 ± 6,8 µE Ins.	6o min	13,o ± 8,4 µE Ins.
9o min	2,7 ± o,6 µE Ins.	9o min	9,1 ± 6,4 µE Ins.

Hier besteht die Kontrollgruppe Sizonenkos aus drei normalwüchsigen vorpubertären Kindern. Versuchsbedingungen siehe Tabelle 5a.

(Sizonenko et al., 1975) zeigt eine klare Übereinstimmung beider Gruppen in WH- und Insulinantworten nach einer Argininfusion. Daher ist die Verwendung der zum Teil minderwüchsigen Kinder als Kontrollen gerechtfertigt.

4.2.2 Gruppe konstitutionelle Entwicklungsverzögerung P_I

Die Kinder der Gruppe kEV-P_I und kEV-P_{II} tragen die typischen Merkmale der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung. In der Gruppe kEV-P_I wurden 4o Kinder zusammengefaßt, die vor Pubertätsbeginn untersucht und getestet wurden. Dies entspricht dem Pubertätsstadium P_1 nach Tanner. Die 12 Kinder der Gruppe kEV-P_{II} befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in der Pubertät, d.h. in den Pubertätsstadien P_2, P_3, P_4 nach Tanner.
Von den 4o Kindern der Gruppe kEV-P_I sind 11 Mädchen und 9 Jungen. Das Durchschnittsalter liegt bei 9,6 Jahren (1,2 - 18,5). Das Skelettalter ist im Durchschnitt 3 Jahre retardiert.
Die Diagnose der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung wurde nach Ausschluß eines absoluten WH-Mangels in den Provokationstesten auf Grund des individuellen Knochenalters, unter Berücksichtigung der Körpergröße und der Pubertätsdaten von Eltern und Geschwistern und des Vorkommens eines "Spätentwicklers" unter den Eltern und der Verwandtschaft gestellt.
Bei dem Patienten S.S. wurde der Arginin-Provokationstest im Abstand von einem Jahr wiederholt. Die Testergebnisse, die vor dem Pubertätsbeginn gewonnen wurden, wurden in der Gruppe kEV-P_I verarbeitet, die Testergebnisse,die während der Pubertät ermittelt wurden, wurden der Gruppe kEV-P_{II} zugeteilt.

4.2.3 Gruppe konstitutionelle Entwicklungsverzögerung P_{II}

Die 12 Jungen dieser Gruppe weisen die typischen Kennzeichen der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung auf. Mit einem durchschnittlichen Alter von 14,8 Jahren befinden sich alle in der Pubertät. Zwischen den einzelnen Puber-

tätsstadien nach Tanner, wurde nicht weiter differenziert, da keine vergleichbare Kontrollgruppe vorhanden ist und sehr kleine Gruppen entstehen würden.

4.2.4 Gruppe hypophysärer Minderwuchs

Der Minderwuchs der drei Jungen und zwei Mädchen dieser Gruppe ist Folge von WH-Mangel. Die Diagnose WH-Mangel wurde gestellt, wenn der Plasma-WH-Peak nach dem Arginin-Provokationstest und nach einer insulininduzierten Hypoglykämie 7 ng WH/ml nicht überschritt.
Das Durchschnittsalter beträgt 6,6 Jahre. Die Knochenreifung ist durchschnittlich 2,9 Jahre retardiert.

4.2.5 Gruppe Hypothyreose

Hier wurden die Testergebnisse zweier hypothyreoter Mädchen vor Beginn der Substitutionstherapie zusammengefaßt. Die Diagnose "Hypothyreose" wurde auf Grund der klinischen Untersuchung und den Laborwerten (Gesamt- T_4 unter 4,8 µg/dl) gestellt.
Das durchschnittliche Alter beträgt 9,3 Jahre. Die Differenz zwischen chronologischem und Knochenalter beträgt 1,9 Jahre.

4.2.6 Gruppe Small for Date

Die lo Kinder dieser Gruppe wurden termingerecht mit einem Geburtsgewicht und einer Geburtslänge unterhalb der lo. Perzentile geboren. Die motorische Entwicklung war altersgerecht. Die 3 Mädchen und 7 Jungen sind im Durchschnitt 6,2 Jahre alt. Das relativ niedrige Durchschnittsalter im Vergleich zu den anderen Gruppen erklärt sich dadurch, daß diese Kinder bereits bei der Geburt durch Minderwuchs auffielen. Die Knochenreifung entspricht durchschnittlich einem um 2 Jahre geringerem chronologischen Alter.

4.2.7 Gruppe Minderwuchs bei Chromosomenaberration

Diese Gruppe besteht aus 6 Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom und einem Jungen mit Pseudohermaphroditismus masculinus (Mosaik von 46 XYq-, 45 XO, 46 XY). Das Durchschnittsalter beträgt 11,8 Jahre und das Knochenalter ist durchschnittlich 2,1 Jahre retardiert.

4.3 Methoden

4.3.1 Argininprovokationstest

Zur Durchführung des Arginin-Provokationstestes wurde jedem Kind nach ca. 12-stündiger Nahrungskarenz gegen 9.3o Uhr eine Dauertropfinfusion mit physiologischer Kochsalzlösung angelegt. Ca. 3o Minuten später wurde Venenblut entnommen, in ein Röhrchen mit wenig Trockenheparin für die Nüchternbestimmung gegeben und eine Argininfusion angelegt, die über die nächsten 3o Minuten lief. Die Infusion enthielt o,5 g Argininhydrochlorid als lo %ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung. Nach bestimmten Zeitintervallen (Zeitpunkt Null ist Beginn der Infusion) wurde jedem Kind Blut zur Bestimmung der Hormonkonzentration entnommen (2o', 3o', 6o', 9o', 12o' nach Infusionsbeginn). Bis zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen wurde das abzentrifugierte Plasma bei $-2o^{o}C$ aufbewahrt.
Die Insulin- und WH-Bestimmung erfolgte mit dem Radioimmunoassay, wie es bei Kaplan at al. (1968) und Roth et al. (1963) beschrieben wird.

4.3.2 Bestimmung des Knochenalters

Das Skelettalter der Kinder wurde an Hand eines Vergleiches einer Röntgenaufnahme der linken Hand des Kindes mit den Abbildungen des Röntgenatlas von Greulich und Pyle (1968) bestimmt.

4.3.3 Auswertung

Während des Arginin-Provokationstestes wurden von jedem Kind neben den Nüchternwerten drei Insulinwerte (nämlich 2o, 6o und 9o min. nach Infusionsbeginn) und vier WH-Werte (nämlich 3o, 6o, 9o und 12o min. nach Infusionsbeginn) bestimmt. Für Insulin und WH wurden nach folgenden Formeln die Gesamtsekretion planimetrisch bestimmt:

a) Insulin

$$\left(\frac{x_o + x_{9o}}{2} + x_{2o} + x_{6o} \right) \cdot 3o = \text{µE Insulin/ml}$$

b) Wachstumshormon

$$\left(\frac{x_o + x_{12o}}{2} + x_{3o} + x_{6o} + x_{9o} \right) \cdot 3o = \text{ng WH/ml}$$

Für jede Gruppe wurde aus den Gesamtsekretionen ein Mittelwert errechnet. Da die Größe der Varianz mit der Größe der Mittelwerte sowohl bei der WH- als auch bei der Insulinbestimmung stark korrelierte, mußte eine logarithmische Transformation vorgenommen werden. Auf diese Weise wurde eine Stabilisierung der Varianzen erzielt.
Um die Signifikanz der Gruppenunterschiede beurteilen zu können, wurde der t-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben benutzt.

5 Resultate

Nachfolgend soll versucht werden, die Ergebnisse dieser Studie den Ergebnissen anderer Studien gegenüberzustellen. Um den Vergleich übersichtlich zu gestalten, wird jede Gruppe und innerhalb dieser, jedes Hormon für sich besprochen. Dabei muß allerdings betont werden, daß die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind, da die einzelnen Autoren ihren Arbeiten unterschiedliche Definitionen der Minderwuchsformen zu Grunde legten und mit verschiedenen Provokationsmitteln und -methoden arbeiteten.
Über die Unterschiede bei der Festlegung des Normalbereiches der WH-Sekretion nach Provokation zwischen den einzelnen Arbeiten gibt Tabelle 6 einen Überblick.

Tabelle 6: Untere Grenze des Normalbereiches der WH-Sekretion nach Provokation

Vimpani et al. (1977)	4,5 ng WH/ml
Butenandt et al. (1978)	5,o ng WH/ml
Costin et al. (1972)	5,o ng WH/ml
Trygstad (1969)	5,o ng WH/ml
Frasier et al. (1974)	5,o ng WH/ml
Weldon et al. (1973)	6,o ng WH/ml
Youlton et al. (1969)	7,o ng WH/ml
Ranke et al. (1979)	7,o ng WH/ml
Boscherini et al. (1977)	7,o ng WH/ml
Kaplan et al. (1968)	7,o ng WH/ml
Wise et al. (1975)	7,o ng WH/ml
Butenandt (1973)	lo,o ng WH/ml
Preece/Tanner (1976)	lo,o ng WH/ml

Tabelle 7: Resultate

Gruppe	Σ Ins. ± 1 SD (µE/ml)	Σ WH ± 1 SD (ng/ml)
Kontrollen	19o8,2 ± 617,6	1544,7 ± 72o,2
kEV-P_I	1389,8 ± 945,5 signifikant (p<o,o5)	893,2 ± 5o6,4 signifikant (p<o,o1)
kEV-P_{II}	2437,8 ± 1739,8 nicht signifikant	1692,3 ± 1o36,7 nicht signifikant
Hypophysärer Minderwuchs	1o3o,2 ± 655,3 signifikant (p<o,o1)	287,3 ± 145,1 signifikant (p<o,oo1)
Hypothyreose	556,2 ± 271,1 signifikant (p<o,oo1)	51o,5 ± 179,6 signifikant (p<o,o5)
SFD	1135,2 ± 6o8,9 signifikant (p<o,o5)	16o7,3 ± 869,1 nicht signifikant
Chromosomal bedingter Minderwuchs	2o18,6 ± 929,7 nicht signifikant	1113,9 ± 773,4 nicht signifikant

Einen weiteren Unterschied beschreibt Kostyo et al. (1977): "... the values given in the literature are often not directly comparable, because variety of standards varying in potency have been used in radioimmunoassays." Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse und ihrer statistischen Signifikanz gegenüber den Kontrollwerten.

5.1 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kEV-P_I

5.1.1 Wachstumshormon

Deller et al. (1966), Frasier et al. (1967), Root et al. (1967), Kaplan et al. (1968), Bierich et al. (1972), Schönberg (1971), Karp et al. (1973) und Wise et al. (1975) berichten, daß nach verschiedenen Provokationsmethoden bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung eine normale WH-Ausschüttung erfolge. Nur vereinzelt wurden abgeschwächte WH-Antworten beobachtet (Deller et al., 1966; Illig, 1972; Schönberg et al., 1975).
Eastman und Lazarus (1973) fanden bei Kindern mit kEV eine normale WH-Freisetzung während des Tiefschlafes und nach insulininduzierter Hypoglykämie, aber eine subnormale WH-Ausschüttung nach Argininfusion. Ähnliche Ergebnisse erzielte Okada et al. (1972), der bei entwicklungsverzögerten Kindern eine normale WH-Freisetzung nach insulininduzierter Hypoglykämie und nach körperlicher Anstrengung, aber eine unterdurchschnittliche WH-Sekretion nach Argininprovokation fand.
Wie bereits erwähnt, sind Provokationsmethoden nicht in jeder Situation ein zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der Hypophysenfunktion, da sie die freisetzbare Reserve der Hypophyse anzeigen, über die Spontansekretion aber nichts aussagen. Genauere Ergebnisse wurden in letzter Zeit bei der Kontrolle der nächtlichen schlafinduzierten WH-Ausschüttung erzielt. Im Gegensatz zu Eastman und Lazarus und eigenen früheren Untersuchungen fanden Bierich/Potthoff (1979) eine verminderte Spontansekretion von WH bei der kEV. Sowohl der Mittelwert der höchsten individuell erreichten Peaks als der-

jenige der planimetrisch ermittelten Gesamtsekretion an WH betrug bei den Patienten mit kEV nur 56 % der Kontrollen (Bierich/Potthoff, 1979).
In dieser Studie fand sich für die WH-Sekretion nach Argininfusion eine signifikante Differenz ($p<0,01$) zwischen der Gruppe kEV-P_I und der Kontrollgruppe.

Kontrollgruppe: 1544,7 ± 720,2 ng WH/ml
kEV-P_I: 893,2 ± 506,4 ng WH/ml

Dabei erreicht die Gruppe kEV-P_I nur 57,8 % der von der Kontrollgruppe sezernierten WH-Menge. Eine vergleichbare Differenz (57,6 %) gegenüber den Kontrollen zeigt die durchschnittliche Peakhöhe der WH-Sekretion:

Kontrollgruppe: 25,5 ± 9,8 ng WH nach 53,1 min.
kEV-P_I: 14,7 ± 9,3 ng WH nach 54,8 min.

34 der 40 Kinder der Gruppe kEV-P_I erreichten nach der Argininfusion eine Peakhöhe von mehr als 7 ng/ml WH, wodurch ein absoluter WH-Mangel ausgeschlossen ist. Bei den übrigen sechs Kindern (B.D., Mc V.S., H.H., St.ST., A.H.-J., R.J.) wurde ein absoluter WH-Mangel durch Kontrolle der nächtlichen Spontansekretion ausgeschlossen.

5.1.2 Insulin

1975 beschrieb Karp et al. eine Gruppe von Kindern, die durch folgende Merkmale gekennzeichnet waren:"Height was below the 3rd centile, skeletal age was retarded by 2 or more years, and they were lean (subcutaneous skinfold thickness of 5 mm or less). The distinct biochemical abnormalities were abnormally low insulin response to intravenous arginine and to oral glucose in the presence of a normal growth hormone response." (Karp et al., 1975).
Diese Kinder, von Karp und Laron als "constitutional familial short stature" bezeichnet, entsprechen klinisch dem Bild der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung. Bei weiteren Untersuchungen dieser Minderwuchsform fanden Laron und Karp auch nach Provokation mit Glukagon unterdurchschnittliche Insulinfreisetzung (Karp et al., 1975).

Bei der Minderwuchsform "idiopathic short stature", einem Kleinwuchs mit retardiertem Knochenalter und durchschnittlicher WH-Sekretion (> 7 ng WH/ml nach Stimulation), wobei es sich größtenteils um konstitutionelle Entwicklungsverzögerung handelte, fanden Sizonenko et al. (1975) und Boscherini et al. (1977) mit verschiedenen Provokationsmethoden unterdurchschnittliche Insulinsekretion.
In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungsergebnissen stehen die Ergebnisse dieser Studie. Es fand sich eine signifikante Verminderung ($p < 0{,}05$) der Insulin-Ausschüttung bei der kEV-P_I gegenüber den Kontrollen.

Kontrollgruppe:	1908,2 + 617,6 µE Insulin/ml
kEV-P_I:	1389,8 + 945,5 µE Insulin/ml

Die Sekretionsgeschwindigkeit scheint bei der Gruppe kEV-P_I verlangsamt zu sein, denn der Insulinpeak erscheint bei der kEV-P_I nach 24,8 min., bei der Kontrollgruppe bereits 20 min. nach Beginn der Argininfusion.

5.2 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kEV-P_{II}

5.2.1 Wachstumshormon

" It has been observed that the changes in SGH induced by hypoglycaemia are less in children than in adults ". (Kaplan et al., 1968). Die gegenüber Erwachsenen verminderte WH-Freisetzung bei Kindern ist durch den fehlenden potenzierenden Einfluß der Geschlechtshormone bedingt. (Frasier, 1970; Bazarre et al., 1975; Illig/Prader, 1970). Besonders deutlich wird der Einfluß der sexuellen Reifung in den Studien von Frasier (1970), der bei pubertierenden Kindern mehr als doppelt so hohe Maxima nach insulininduzierter Hypoglykämie im Vergleich zu vorpubertären Kindern beobachtete.
Da die Kontrollgruppe dieser Studie aus vorpubertären Kindern besteht, kann man die Kontrollgruppe und die Gruppe kEV-P_{II}, die aus Jugendlichen verschiedener Pubertätsstufen besteht, nur eingeschränkt vergleichen:

Kontrollgruppe: 1544,7 ± 72o,2 ng WH/ml
kEV-P_{II}: 1692,3 ± 1o36,7 ng WH/ml
kEV-P_{I}: 893,2 ± 5o6,4 ng WH/ml

Obwohl infolge der eingetretenen Pubertät die WH-Sekretion bei der Gruppe kEV-P_{II} zugenommen hat (wie der Vergleich mit den Werten der Gruppe kEV-P_{I} zeigt), erreichen die sich in der Pubertät befindlichen entwicklungsverzögerten Kinder damit erst das Sekretionsniveau normalwüchsiger Kinder vor der Pubertät.

5.2.2 Insulin

Da sich bislang keine Arbeit gezielt mit dem Insulinhaushalt normal- und minderwüchsiger Jugendlicher beschäftigte, liegen z.Zt. keine Ergebnisse vor.
Aus einer Studie von Sizonenko et al. (1975) über den Insulin- und WH-Haushalt von Kindern und Jugendlichen stehen Insulinwerte normalwüchsiger Jugendlicher nach Argininfusionen zur Verfügung, mit denen die Ergebnisse der Gruppe kEV-P_{II} verglichen werden können.
Die experimentellen Voraussetzungen waren vergleichbar. Unterschiede bestanden in der zur Stimulation benutzten Argininmenge (2o g Arginin/m^2 bei Sizonenko, bzw. o,5 g Arginin/kg Körpergewicht in der Tübinger Kinderklinik) und einer 3-tägigen Diät (55 % Kohlenhydrat, 17 % Fett, 28 % Eiweiß) vor Versuchsbeginn bei Sizonenko (Einzelwerte von Sizonenko siehe Tabelle 8 im Anhang). Gegenüber den normalwüchsigen Jugendlichen aus Sizonenkos Untersuchung fand sich bei der Gruppe kEV-P_{II} eine signifikant geringere Insulinsekretion ($p<o,o5$).

Kontrollen-Sizonenko: 3o93,3 ± 1582,2 µE Insulin/ml
kEV-P_{II}: 2437,8 ± 1739,8 µE Insulin/ml
Kontrollen d. Studie: 19o8,2 ± 617,6 µE Insulin/ml

Die hormonellen Veränderungen während der Pubertät scheinen eine gesteigerte Insulinsekretion zu bewirken, die bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung in einer Verbesserung, keineswegs aber einer Normalisierung der Insulinfreisetzung resultieren.

5.3 Hypophysärer Minderwuchs

5.3.1 Wachstumshormon

Der Grund für den Minderwuchs des hypophysären Zwerges ist der Mangel an Wachstumshormon.
Die Gruppe des hypophysären Minderwuchses zeigte gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante verminderte WH-Sekretion ($p < 0{,}001$).

Kontrollgruppe:	1544,7 ± 720,2 ng WH/ml
hypophysärer Minderwuchs:	287,3 ± 145,1 ng WH/ml

5.3.2 Insulin

Die Mehrzahl aller Untersuchungen(Merimee et al. (1968), Gold et al. (1968), Merimee et al. (1967), Sizonenko et al. (1975), Youlton et al. (1969), Frohmann et al. (1967), Underwood et al (1973), Root et al. (1971) und Boscherini et al. (1977)) ergaben, daß bei WH-Mangel eine verminderte Insulinsekretion und eine erhöhte Insulinsensibilität beobachtet werden kann.
" ... However insulin secretion was more than 3 fold increased in normal subjects compared to those with idiopathic growth hormone defiency". (Frohmann et al., 1967).
Im Gegensatz zu Costin et al. (1972), nach deren Beobachtungen bei WH-defizienten Patienten sowohl nach Argininwie auch nach Tolbutamidbelastung eine verminderte Insulinsekretion besteht, schreibt Heinze et al. (1977): "The defect appears to be mainly related to the glucose- and arginine-induced secretory mechanism, while tolbutamide and glucagon stimulate the release of insulin in a normal fashion". Heinze, der den Hypoinsulinismus kausal mit dem Minderwuchs in Zusammenhang brachte, wandte bei WH-defizienten Kindern eine Kombinationstherapie von WH-Substitution und Sulfonylharnstoffen zur Verbesserung des Insulinhaushaltes an: " All four children, who were treated with Euglucon® in addition to the regular STH-injection increased their growth rate "(Heinze et al., 1977).

In unserer Untersuchung zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz ($p < 0{,}01$) zwischen der Insulingesamtsekretion bei den Kontrollen und den WH-defizienten Kindern:

Kontrollgruppe: 1908,2 ± 617,6 µE/ml Insulin
hypophysärer Minderwuchs: 1010,2 ± 655,3 µE/ml Insulin

Der Peak der Insulinantwort erscheint bei der Kontrollgruppe 20 min., bei der Gruppe mit WH-Mangel 15 min. nach Infusionsbeginn. Die scheinbar größere Sekretionsgeschwindigkeit beim hypophysären Minderwuchs erklärt sich durch das Vorhandenseins zweier "Nonresponder", bei denen zum Zeitpunkt Null die höchste Insulinkonzentration im Serum gemessen wird. Läßt man die Werte der Nonresponder aus der Berechnung heraus, tritt der Insulinpeak beim WH-Mangel nach 20 min. auf; dann besteht kein Unterschied in der Sekretionsgeschwindigkeit.

5.4. Hypothyreose

5.4.1 Wachstumshormon

Hillman und Colle (1969) schreiben dazu: "... adaequate PGH responses to hypoglycaemia have been reported in 25 of 50 hypothyroid children described in the literature. There were no clinical features or other laboratory findings that distinguished the hypothyroid patients who showed a normal PGH response from those who failed to respond".
Mc Gillivray et al. (1968), Kaplan et al. (1968), Trygstad (1965) und Wise et al. (1975) beschrieben bei ihren hypothyreoten Patienten eine verminderte WH-Sekretion. "The more profound the hypothyroidism or the more prolonged the duration of the hypothyroid state, the more likely was the child to have an abnormal response. Restoration of the euthyroid state was associated with improved responsiveness". (Root et al., 1967)

Die Differenz der WH-Sekretion bei Kontrollen und der Gruppe Hypothyreose in unserem Krankengut war signifikant ($p < 0{,}05$).

Kontrollgruppe: 1544,7 ± 720,2 ng WH/ml
Hypothyreose: 510,5 ± 179,6 ng WH/ml

Ein Vergleich des Zeitpunktes, an dem die WH - Freisetzung ihr Maximum erreicht, zeigt, daß die hypothyreoten Kinder das Wuchshormon langsamer freisetzen.

Kontrollgruppe: t_{max} 53,1 min.
Hypothyreose: t_{max} 75 min.

5.4.2 Insulin

Der Mangel an Schilddrüsenhormon bewirkt eine allgemeine Stoffwechselunterfunktion, als dessen Folge ein Hypoinsulinismus auftritt.
Die Differenz der Insulinsekretion der hypothyreoten Mädchen war signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0{,}001$).

Kontrollgruppe: 1908,2 ± 617 µE Insulin/ml
Hypothyreose: 556,2 ± 271,1 µE Insulin/ml

5.5 Small for Date

5.5.1 Wachstumshormon

Kaplan et al. (1968) und Tanner et al. (1971) beobachteten bei Kindern mit "primordialem Minderwuchs" bzw. "low birthweight" normale oder leicht erniedrigte WH-Konzentrationen im Serum nach Provokation. Im Widerspruch dazu berichten Hillman und Colle (1969) von einer überdurchschnittlichen WH-Sekretion bei primordialem Minderwuchs.
In dieser Studie fand sich kein signifikanter Unterschied.

Kontrollgruppe: 1544,7 ± 720,2 ng WH/ml
Small for Date: 1607,3 ± 869,1 ng WH/ml

Auch die Sekretionsgeschwindigkeit beider Gruppen stimmt nahezu überein:

Kontrollgruppe:	t_{max}	53,1 min.
Small for Date:	t_{max}	57,o min.

5.5.2 Insulin

Hillman und Colle (1969) berichten in der bereits erwähnten Untersuchung über eine unterdurchschnittliche Insulinsekretion bei intrauterinem Minderwuchs.
In Übereinstimmung dazu ergibt sich in dieser Studie eine signifikante Verminderung der Insulinsekretion bei der Gruppe Small for Date im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < o,o5$).

Kontrollgruppe:	19o8,2 $\pm$ 617,6	µE Insulin/ml
Small for Date:	1135,2 $\pm$ 6o8,o	µE Insulin/ml

Zusätzlich scheint die Sekretionsgeschwindigkeit bei der Gruppe Small for Date reduziert zu sein:

Kontrollgruppe:	t_{max}	2o min.
Small for Date:	t_{max}	28 min.

5.6 Chromosomaler Minderwuchs

5.6.1 Wachstumshormon

Fraccaro et al. (196o), Donaldson et al. (1968), Hillman und Colle (1969), Root et al (1967), Kaplan et al. (1968), Tanner et al. (1971) und Butenandt (198o) berichten übereinstimmend über eine normale WH-Sekretion beim Ullrich-Turner-Syndrom. Trotzdem konnten Butenandt und Tanner durch exogene WH-Zufuhr kurzfristig eine Wachstumsbeschleunigung erzielen. Nach Beendigung der WH-Therapie sanken die Wachstumsraten auf Werte, die niedriger waren als vor Therapiebeginn.
In dieser Studie lag die WH-Sekretion der Guppe mit chromosomaler Aberration niedriger als die Kontrollwerte; die Differenz war aber nicht signifikant.

Kontrollgruppe: 1544,7 ± 72o,2 ng WH/ml
chromosomaler Minderwuchs: 1113,9 ± 773,4 ng WH/ml

Die Sekretionsgeschwindigkeit war reduziert:

Kontrollgruppe: t_{max} 53,1 min.
chromosomaler Minderwuchs: t_{max} 55,7 min.

5.6.2 Insulin

Nach den Untersuchungen von Hillman und Colle verfügen die Kinder mit Ullrich-Turner-Syndrom über eine durchschnittliche Insulinsekretion. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie, bei der die Insulinwerte in der Gruppe des chromosomal bedingten Minderwuchses mit denen der Kontrollgruppe übereinstimmen:

Kontrollgruppe: 19o8,2 + 617,6 µE/ml
chromosomal bedingter
Minderwuchs: 2o18,6 + 929,7 µE/ml

Die Sekretionsgeschwindigkeit scheint bei der Gruppe chromosomal bedingter Minderwuchs verlangsamt zu sein:

Kontrollgruppe: t_{max} 2o min.
chromosomal bedingter
Minderwuchs: t_{max} 25,7 min.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Ergebnisse

Der WH-Mangel beim hypophysären Minderwuchs ist entweder auf eine Zerstörung der eosinophilen Zellen des HVL oder auf einen Defekt im hypothalamisch-hypophysären Regelkreis zurückzuführen. Die Ursache für die gleichzeitig auftretende Insulinopenie ist nicht bekannt. Da nach WH-Substitution eine Verbesserung bzw. eine Normalisierung der Insulinauschüttung eintritt (Benett und Curry, 1975; Luft und Cerasi, 1964; Gold et al., 1968; Costin et al., 1972; Merimee et al., 1968), ist eine irreversible Insulinsynthese-, -speicherungs- und -sekretionsstörung ausgeschlossen.

Wahrscheinlich ist der fehlende Antagonismus des WH bei der Glukoseverwertung und der fehlende direkte pankreatrope Effekt des WH für die gegenüber dem Gesunden verminderte Insulinausschüttung verantwortlich. Der fehlende diabetogene (= antiinsulinäre) Effekt des WH würde auch die erhöhte Insulinsensitivität, die beim WH-Mangel beobachtet wird, erklären.
Die Hypothese, daß die Insulinopenie durch WH-Mangel verursacht wird, wird dadurch gestützt, daß bei extrem hohen WH-Konzentrationen, z.B. bei Akromegalie, ein Hyperinsulinismus gefunden wird (Costin et al., 1972).
Im Gegensatz zum hypophysären Minderwuchs ist bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung keine primäre Ursache für den relativen WH- und Insulinmangel bekannt. Es wäre möglich, daß eines der beiden Hormone, die gegenseitig ihre Sekretion über positives feedback verstärken, primär vermindert ist.

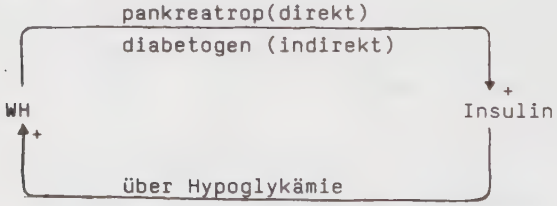


Abbildung 9 : Regelkreis "WH - Insulin"

Ist primär die WH-Konzentration vermindert, dann erklärt sich die resultierende Insulinopenie analog zur Insulinopenie beim hypophysären Minderwuchs. Eine weitere Verminderung der WH-Sekretion infolge der sekundären Insulinopenie und der damit wegfallenden Stimulation ist denkbar.
Bedingt dagegen bei der kEV der Hypoinsulinismus durch wegfallendes positives feedback den relativen WH-Mangel, dann müßten auch beim insulinabhängigen Diabetes mellitus erniedrigte WH-Konzentrationen zu finden sein. Tatsächlich beobachtete Trygstadt 1969 beim Diabetes mellitus erniedrigte Serum-WH-Spiegel.

Bei normaler Synthese, Speicherung, Sekretion und normalem Metabolismus von Insulin und WH könnte auch eine Störung im Regelkreis "WH - Insulin" (s.Abb.9) eine Hyposekretion beider Hormone bewirken. In diesem Fall wäre aber infolge der fehlenden positiven Rückkoppelung ein Hormon stärker erniedrigt; da jedoch Insulinsekretion und WH-Sekretion harmonisch vermindert sind, ist diese Erklärung unwahrscheinlich.
Welche Faktoren könnten eine primäre WH-Hyposekretion verursachen ?
Möglicherweise sind die Vorgänge bei der Synthese, beim Transport oder bei der Sekretion von WH verlangsamt, oder aber die biologische Halbwertzeit von WH ist verkürzt. Auch ein Mißverhältnis der Releasing Hormone infolge einer verminderten WH-Sekretion ist denkbar. An die Möglichkeit von modifizierten Releasing Hormonen sollte ebenfalls gedacht werden; so könnte ein wesentlich stärker wirksames GHIF bzw. ein sehr schwach wirksames GHRF gebildet werden. Genausogut könnten die hypothalamischen oder hypophysären Rezeptoren des Regelkreises infolge einer Konformationsänderung eine veränderte Sensitivität besitzen. Hypothalamische Rezeptoren der "short loop"-Verbindung könnten beispielsweise bei sehr geringen WH-Konzentrationen bereits eine Ausschüttung von GHIF fördern bzw. von GHRF hemmen. Eine veränderte Rezeptorenanzahl würde gleichfalls in einer fehlerhaften Verstärkung der zu übertragenden Information resultieren und könnte Ursache einer WH-Hyposekretion sein.
Analog können Synthese- und Transport-, Sekretions- und Speicherungs-, Metabolismus- und Rezeptorstörungen für eine primäre Insulinopenie verantwortlich sein. Möglich wäre auch ein Überwiegen der Faktoren, die die Insulinsekretion hemmen (z.B. Somatostatin und Glukagon).
Eine Störung der Sekretionsmechanismen generell würde eine Erniedrigung beider Hormone bewirken. Tatsächlich fanden wir in dieser Untersuchung sowohl für Insulin als auch für WH bei der kEV nicht nur eine Verminderung der Peakhöhe,

sondern auch eine Verspätung der Peaks gegenüber den Peaks der Kontrollen. Dies bedeutet, daß eine Verlangsamung des Sekretionsprozesses vorliegen muß.

	Insulin	WH
Kontroll-gruppe:	39,o µE nach 2o,o min.	25,5 ng nach 53,1 min.
kEV-P_I	29,6 µE nach 24,8 min.	14,7 ng nach 54,8 min.

Diese These wird von Zachmann[1] bestätigt. Auf Grund neuerer Untersuchungsergebnisse vermutet er, daß sich diese regulative Störung sogar auf die gesamte Hypothalamus-Hypophyse-NNR-Achse auswirkt.

Der Defekt, der die unterdurchschnittliche WH- und Insulinsekretion verursacht, muß genetisch fixierbar sein, da die kEV nach bisherigen Beobachtungen autosomal dominant vererbt wird.

Wie erklärt sich der Minderwuchs ?

Nach heutigem Kenntnisstand ist primär der Wachstumshormonmangel verantwortlich, als dessen Folge ein Mangel an Somatomedinen resultiert.

Aber auch der Mangel an Insulin beeinträchtigt das Wachstum, da ohne Insulin keine optimalen Wachstumsbedingungen gegeben sind. Ob Insulin dabei rein permissiven Charakter oder eine somatotrope Wirkung besitzt, ist umstritten. Letzteres muß sicherlich in Betracht gezogen werden, zumal Laron et al. (1972) keine Korrelation des Wachstums mit dem Plasma-WH-Spiegel, aber mit der vorhandenen Insulinmenge fanden.

Kenny et al. berichteten 1973 über WH-unabhängiges Wachstum bei jugendlichen Patienten, die nach Entfernung eines Kraniopharynioms bzw. Chordoms mit nachfolgender Bestrahlung normales Wachstum bzw. sogar Nachholwachstum zeigten, ohne daß WH radioimmunologisch nachweisbar war.

---

1) lt. mündlicher Auskunft von Prof. Dr.J.R. Bierich.

Dabei verfügten sie bei relativem Hyperinsulinismus über normale SM-Spiegel. Eine Erklärung für dieses WH-unabhängige Wachstum könnten die Ergebnisse Daughadays et al. (1976) geben, wonach Insulin eine Somatomedin-C-Produktion in der Leber induzieren kann. Andererseits sind Aminosäuren sowohl ein Stimulus für eine Insulinfreisetzung wie auch für eine SM-Ausschüttung, so daß die übermäßige Zufuhr eiweißreicher Nahrung nicht nur den Hyperinsulinismus, sondern auch den normalen SM-Spiegel erklären würde.
Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich daraus? Beim hypophysären Minderwuchs wird synthetisches WH verabreicht. Werden unter der WH-Substitution keine normalen Wachstumsraten erzielt, dann könnte - nach Ausschluß einer Hypothyreose - ein Versuch einer kombinierten WH-Glibenclamid-Medikation nach dem Vorbild Heinzes unternommen werden. Bei der kEV sollte nur dann eine Therapie begonnen werden, wenn der Wachstumsrückstand und die psychische Belastung zu groß sind. Im Gegensatz zu Jungen, bei denen man heute mit Testosteron erfolgreich behandelt, könnte man bei stark entwicklungsverzögerten Mädchen einen Versuch mit Glibenclamiden machen. Es sollte jedoch Abstand davon genommen werden, eine Glibenclamidtherapie routinemäßig durchzuführen, zumal über den Erfolg einer solchen Therapie bei der kEV nichts bekannt ist - auch Heinze hatte sie nur bei 4 Kindern mit hypophysärem Minderwuchs angewandt - und Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämien) insbesondere bei einer möglichen Hypophysenunterfunktion nicht selten sind.
Obwohl bei der Hypothyreose unterdurchschnittliche WH- und Insulinkonzentrationen vorliegen, besteht die Therapie bei diesem Minderwuchs in der Zufuhr von Schilddrüsenhormonen, die zu einem euthyreoten Zustand und damit zur Normalisierung der endokrinologischen Verhältnisse führen.
Relativer WH- und Insulinmangel haben ihre gemeinsame Ursache in der allgemein reduzierten Stoffwechsellage, die sich in einer Verlangsamung von Synthese, Transport, Sekretion und Abbau manifestiert.

Bei der Minderwuchsform Small for Date besteht ein relativer Insulinmangel. Erstaunlicherweise ist hier der WH-Spiegel trotz fehlender positiven Rückkoppelung nicht erniedrigt. Eine mögliche Erklärung ist, daß der Insulinmangel zu einer Stoffwechselsituation führt, die eine WH-Freisetzung triggert, z.B. kann eine fehlende insulininduzierte SM-Produktion bei intaktem Regelkreis "Somatomedine - Hypothalamus" eine WH-Ausschüttung stimulieren. Es ist allerdings wahrscheinlicher, daß die unterdurchschnittliche Insulinfreisetzung Folge einer Pankreaszellhypoplasie ist.
Da die hypotrophen Formen des intrauterinen Minderwuchses nach Untersuchungen von Bierich (1977) ihren Wachstumsrückstand mit durchschnittlich 3 Jahren aufgeholt haben und unsere Gruppe SFD im Durchschnitt 6,2 Jahre alt ist, kann man davon ausgehen, daß diese Gruppe aus Kindern mit hypoplastisch bedingtem Minderwuchs besteht. Der Minderwuchs, aber auch der relative Insulinmangel ist Folge der verminderten Zellzahl. Da eine Hypoplasie derzeit nicht beeinflußbar ist, ist eine Behandlung der hypoplastischen Formen des intrauterinen Minderwuchses momentan nicht möglich. Die Therapie bei der hypotrophen Form des intrauterinen Minderwuchses besteht in einer guten, ausgewogenen Ernährung, die ein Aufholen des Wachstumsrückstandes ermöglicht.
Beim chromosomal bedingten Minderwuchs fanden wir keine statistisch signifikante Einschränkung der Insulin- und WH-Sekretion.

6.2 Beurteilung des Arginin-Provokationstestes

Obwohl der Arginin-Provokationstest eine unphysiologische Belastung und Situtation darstellt und die Hormonbestimmung nicht kontinuierlich, sondern in Intervallen von 3o Minuten mit der daraus resultierenden Fehlermöglichkeit erfolgt, hat er sich für die Überprüfung der HVL-Funktion bewährt. Wie bei allen Provokationstesten ist die Sensibilität dabei größer als die Spezifität. Nach Untersuchungen von Hillman und Colle (1969) hat der Arginin-Provokationstest eine geringere Spezifität als der Insulintoleranztest, da ein Arginin-Provokations-

test 6,7 % falsch positive Ergebnisse hatte, d.h. 6,7 % der untersuchten gesunden Personen zeigten trotz normaler WH-Freisetzung infolge einer insulininduzierten Hypoglykämie eine verminderte WH-Ausschüttung nach der Argininfusion.

Penny (Penny et al., 1969), der sich ebenfalls mit einem Vergleich der beiden Stimulationsmethoden beschäftigte, kam zu einem anderen Ergebnis: Von 52 Gesunden zeigten nur 32 adäquate WH-Maxima auf beide Provokationsmethoden. Jeweils lo Testpersonen reagierten nur auf einen der beiden Tests, entweder den Arginin-Provokationstest oder den Insulin-Toleranztest, mit einer normalen WH-Freisetzung.

Die Qualität und Aussagefähigkeit eines Testes ist auch von der Reproduzierbarkeit der Testergebnisse abhängig. Shizume et al. (1971) schreibt dazu:"... insulin response to arginine infusion was observed on all occasions in all cases and the reproducibility of insulin response was fairly good, while growth hormone response was not observed in some occasions and the reproducibility was poor." Shizume, der seine Untersuchungen an gesunden Erwachsenen durchgeführt hatte, führt die schlechte Reproduzierbarkeit der WH-Werte auf den Einfluß einer unbekannten Größe zurück, wobei er Blutzucker- und FFS-Spiegelschwankungen als Ursachen ausschließt.

Nach den Ergebnissen dieser Studie ist der Arginin-Provokationstest geeignet, einen WH-Mangel im Sinne des hypophysären Minderwuchs in Kombination mit einem weiteren Test und dem klinischen Bild diagnostisch zu sichern.

Eine Dignose der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung auf Grund der Insulin- und WH-Sekretion nach einer Argininfusion kann keinesfalls erfolgen. Dies wird deutlich, wenn man die sehr hohen Varianzen bei der durchschnittlichen Gesamtsekretion und die Überlappung der Konfidenzintervalle ($\bar{x} \pm 2$ SD) betrachtet.

Die folgende Graphik veranschaulicht die Überlappung der Konfidenzintervalle: Bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der Kontrollgruppe sowohl bei der WH- als auch bei der Insulinsekretion.

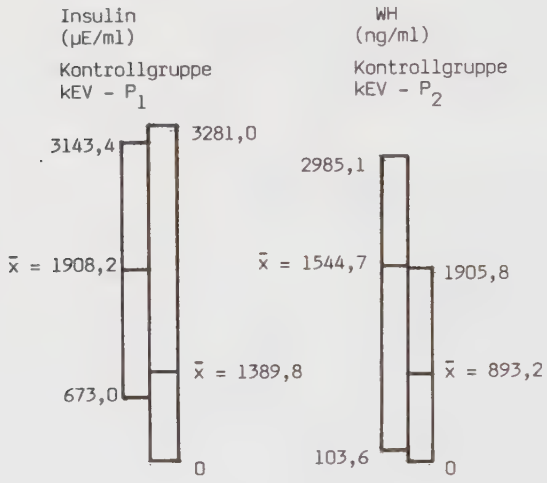


Abbildung 10: Überlappung der Konfidenzintervalle

Im Konfidenzintervall ($\bar{x} \pm 2$ SD) liegen aber nur 68,3 % aller Meßdaten einer Gruppe; die übrigen 31,7 % liegen außerhalb dieses Bereiches, wodurch die Zuordnung zu den Gruppen, bzw. zu den Minderwuchsformen auf Grund der Meßergebnisse erschwert wird.
Während die Insulinkonzentrationen individuell gut reproduzierbar sind, sind die interindividuellen Unterschiede sehr groß, da auf den Insulinhaushalt nicht nur innere Faktoren, sondern u.a. auch Eßgewohnheiten und Körpergewicht Einfluß nehmen.
Neben den Schwierigkeiten, die die Interpretation des Arginintestes selber mit sich bringt, kommt die Kritik an der radioimmunologischen Bestimmung der Hormonkonzentration.

Seitdem das RIA benutzt wird, taucht immer wieder das Argument auf, daß ein immunologisch aktives Hormon nicht biologisch aktiv sein muß und umgekehrt. So hat man die Wachstumspotenz eines Serums sowohl mit dem Tibia-Bioassay als auch mit dem RIA bestimmt und Unterschiede von 1 : 2oo zwischen beiden Bestimmungsmethoden gefunden. Diese Differenz kann zwar durch den NSILA- und SM-Gehalt des Serums erklärt werden, wobei der oben angeführte Einwand jedoch nicht widerlegt wird.
Ein weiterer Nachteil des RIA ist, daß von den einzelnen Laboratorien verschiedene Standardseren benutzt werden, so daß nur die Bestimmungen innerhalb eines Labors direkt vergleichbar sind.
Trotz der angeführten Einwände ist der Argininprovokationstest ein einfach durchführbarer Test, der keiner besonderen technischen oder personellen Voraussetzungen bedarf und für den Patienten ohne Nebenwirkungen bleibt.
Der Argininprovokationstest ist geeignet, einen absoluten WH-Mangel zu diagnostizieren. Ein relativer WH-Mangel, wie er bei der kEV vorliegt, kann allerdings sicherer mit einer WH-Nachtrhythmusuntersuchung erkannt werden.

7 Zusammenfassung

Nach einem Argininprovokationstest wurde die Insulin- und WH-Sekretion bei verschiedenen Minderwuchsformen beobachtet. Dabei ergab sich folgendes Resultat:

Bei der kEV konnte eine Verminderung der WH- und Insulinausschüttung beobachtet werden. Da die Sekretion beider Hormone nicht nur mengenmäßig reduziert, sondern auch verlangsamt war, könnte eine genetisch fixierte Störung des Sekretionsprozesses für die Entwicklungsretardierung verantwortlich sein.

Während der Pubertät zeigt sich bei der kEV eine Zunahme der Insulin- und WH-Sekretion infolge der hormonellen Veränderungen; dabei wird jedoch keine Normalisierung der endokrinologischen Verhältnisse erreicht.

Beim hypophysären Minderwuchs fand sich eine statistisch signifikante Einschränkung der Insulinsekretion, die sicherlich im Zusammenhang mit dem vorliegenden WH-Defizit zu sehen ist, da unter einer WH-Substitution eine Normalisierung der Insulinsekretion eintritt.

Bei der Hypothyreose zeigte sich eine statistisch signifikante Verminderung der Insulin- und WH-Sekretion, die wir als Folge der allgemeinen Stoffwechselreduktion deuten.

Bei der Gruppe SFD ergab sich eine statistisch signifikante Einschränkung der Insulinsekretion bei normaler WH-Freisetzung. Die Insulinopenie ist unserer Meinung nach Folge der Pankreaszellhypoplasie im Rahmen einer generalisierten Verminderung der Zellzahl.

Bei der Gruppe chromosomal bedingter Minderwuchs zeigte sich keine signifikante Veränderung der WH- und Insulinsekretion.

Bei der Betrachtung des Argininprovokationstestes kamen wir zu dem Ergebnis, daß dieser Test zwar geeignet ist, einen absoluten WH-Mangel anzuzeigen, ein relativer WH-Mangel allerdings sicherer mit einer WH-Nachtrhythmusuntersuchung diagnostiziert wird.

Quellenverzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 entnommen aus:
"Biosynthesis and Secretion of Insulin".
K. W. Taylor
Clinics in Endocrinol. amd Metabol.
1 (3) S. 601 (1972)

Abbildung 2 entnommen aus:
"Handbook of Physiology" Section 7
Endocrinology Vol. I
Ed. R. O. Greep, E. B. Astwood
Am. Phys.Soc. Washington D. C. 1972

Abbildung 3 entnommen aus:
"Chemistry of Growth Hormone".
A. E. Wilhelmi
Handbook of Physiology and Endocrinology IV Part 2
Ed. R. O. Greep, E. B. Astwood
Am. Phys. Soc. Washington D. C. 1974

Abbildung 4 entnommen aus:
"GH Secretion During 24 Hours Fast in Normal Adults".H. J. Quabbe, E. Schilling H. Helge, J. Clin. Endocrin. 26, S. 1173 (1974)

Abbildung 5 entnommen aus:
"Investigations of GH-Secretion in Man".
aus "Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions".
Chairman Prof. Dr. P. Franchimont
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart
New York 1975

Abbildung 6 entnommen aus:
"Growth and its Disorders"
D. W. Smith
W. B. Saunders Company
Philadelphia, London, Toronto 1977

Literaturverzeichnis

1. Ahrén, K., Albertsson-Wikland, K., Isaksson, O., Kostyo, I.L.: "Cellular Mechanisms of the Acute Stimulatory Effect of Growth Hormone" aus "Growth Hormones and Related Pepids". Proceeding of the IIIrd International Symposium. Milan, Sept. 17 - 2o, 1975, Editor: A. Pecile, E.E.Müller, Excerpta Medica Amsterdam - Oyford, American Elsevier Publishing Co., INC,.

2. Almquist, S., Falkheden, T.: "Studies on Sulfation Factor (SF) Activity of Human Serum". Acta endocrinol. (KbH) 37, S. 315 (1961).

3. Bachmann, K.D., Ewerbeck, H., Joppich, G., Kleinhauer, E., Rossi, E., Stadler, G.R.: "Pädiatrie in Klinik und Prayis". Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980.

4. Barltrop, D.: "Paediatrics and Growth". Fellowship of Postgraduate Medicine. London 1978.

5. Bazarre, T.L., Johanson, A.J., Huseman, C.A., Varma, M.M., Blizzard, R.M.: "Human Growth Hormone Changes with Age" aus "Growth Hormone and Related Peptids" siehe Ahrén.

6. Bennett, L.L., Curry, D.L.: "Growth Hormone and Insulin Secretion" aus "Growth Hormone and Related Peptids" siehe Ahrén.

7. Bergsma, D., Schimke, R.N.: "Growth Problems and Clinical Advances". The National Foundation - March of Dimes - Birth Defects: Original Articles Series Vol. 12 No. 6 (1976) Ala R. Liss, NC., New York, N.Y.

8. Bierich, J.R., Brodt, B., Gupta, D., Schönberg, D.: "Über die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung". Mschr. Kheilkd. 12o, S. 334 (1972).

9. Bierich, J.R., Potthoff, K.: "Die Spontansekretion des Wachstumshormons bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der frühnormalen Pubertät." Mschr. Kheilkd. 127, S. 561 (1979).

10. Bierich, J.R.: "Entwicklungsverzögerung". Mschr. Kheilkd. 123, S. 301 (1975).

11. Bierich, J.R.: "Postnatal Development of Infants with Intrauterine Growth Retardation" aus "Poor Intrauterine Fetal Growth", Parma Italy 13-16/9/1977 ed. B. Salvadori, A. Bacchi, Modena, Edizioni Centro Minerva Medica.

12. Blizzard, R.M., Thomson, R.G., Baghadassarian, A., Kowarski, A., Migeon, C.J., Rodriguez, A.: "The Control of the Onset of Puberty". ed.M.M. Grumbach, G.D. Grave & F.E. Mayer, New York - London - Sydney - Toronto, John Witey & Sons., 1974.

13. Boscherini, G., Finocchi, G., Lostia, O., Mancuso, G., Montani, P., Pasquino, A.M., Rezza, E., Rocchio, J., Taggi, F., Zorretta, D.: "Insulin Secretion in Children with Growth Retardation". (1977).

14. Bottermann, P., Löffler, G.:"Insulinwirkung" aus "Der Internist" 12. Jhg., 11, S. 457 (1971).

15. Brasel, J.A., Wright, J.C., Wilkins, L., Blizzard, R.M.: "An Evaluation of Seventy - Five Patients with Hypopituitarism Beginning in Childhood". Am. J.of Med. 38, S. 484 (1965).

16. Buddecke, E.: "Grundriß der Biochemie". 5. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin - New York 1977.

17. Butenandt, O.: "Partieller Wachstumshormonmangel: Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen zugeführten humanen Wachstumshormon". Klin.Wschr. 51, S. 266 (1973).

18. Butenandt, O.:"Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Therapy in Ullrich-Turner-Syndrom". Klin. Wschr. 58, S. 99 (1980).

19. Butenandt, O., Grisar, Th., Hager, C.: "Ausschlußdiagnostik einer defizienten Wachstumshormonsekretion in der kinderärztlichen Praxis". Klin. Pädiat. 190, S. 460 (1978).

2o. Butenandt, O., Eder, R., Wohlfarth, K., Bidlingsmaier, F., Knorr, D.: "Mean 24-hour Growth Hormone and Testosterone Concentrations in Relation to Pubertal Growth Spurt in Boys with Normal or Delayed Puberty". Eur.J. Pediat. 122, S. 85 (1976).

21. Cheek, D.B.: "Cellular Growth Hormone, Nutrition and Time". Borden Award Address, October 1967, Pediatrics 41, S. 3o (1968).

22. Costin, G., Kogut, M., Frasier, S.D.: "Effect of Low-Dose Human Growth Hormone on Carbohydrate Metabolism in Children with Hypopituitarism". J.of Ped. 8o, S. 796 (1972).

23. Cumming, I.A., Funder, J.W., Mendelsohn, F.A.O.: "Growth Hormone, Somatomedins and Insulin in Growth". Symposium No. 9 Endocrinology 1980, Proceeding of the VI International Congress of Endocrinology, Melbourne - Australia, Febr. 1o-16, 1980, Australian Academy of Science, Canberra 1980.

24. Daughaday, W.H., Phillips, L.S., Mueller, M.C.: "The Effects of Insulin and Growth Hormone on the Release of Somatomedin by the Isolated Rat Liver". Endocrinol. 98, S. 1214 (1976).

25. Deller, J.J., Plunket, D.C., Forsham, P.H.: "Growth Hormone Studies in Growth Retardation". Cal. Med. 1o4, S. 359 (1966).

26. Deutsch, E., Geyer, G.: " Laboratoriumsdiagnostik". Verlag Brüder Hartmann, Berlin 1975.

27. Donaldson, C.L., Wegienka, L.C., Miller, D., Forsham, P.H.: " Growth Hormone Studies in Turner Syndrome". J.Clin.Endocrinol. 28, S. 383 (1968).

28. Eastman, C.J., Lazarus, L.: "Growth Hormone Release During Sleep in Growth Retarded Children". Arch. Dis. Childh. 48, S. 5o2 (1973).

29. Efendic, S., Hökfelt, T., Luft, R.: "Somatostatin, a Hormone of the α_1-Cells of the Pancreatic Islets and its Influence on the Secretion of Insulin and Glucagon" aus "Growth Hormone and Related Paptids". Siehe Ahrén.

30. Efendic, S., Luft, R., Claro, A.: "Studies on the Mechanism of Somatostatin Action on Insulin Release in Man". Acta Endocrinol. 81, S. 743 (1976).

31. Ellis, S., Grindeland, R.E.: "Advances in Human Growth Hormones Research". Ed. S. Raiti U.S. Governement Printing Office Washington, D.C. 1974.

32. Falkner, F., Tanner, J.M.: "Human Growth". Vol. 2 "Postnatal Growth". Plenum Press, New York - London 1978.

33. Fraccaro, M., Gemzell, C.A., Lindstern, J.: "Plasma Level of Growth Hormone and Chromosome Complement in Four Patients with Gonadal Dysgenesis (Turner-Syndrom)". Acta Endocrinol. 39, S. 496 (1960).

34. Francis. M.J., Hill, D.J.: "Prolactin - Stimulated Production of Somatomedin by Rat Liver". Nature 255, (5504) S. 167 (1975).

35. Frantz, A.G., Rabkin, M.T.: "Effects of Estrogen and Sex Difference on Secretion of Human Growth Hormone". J.Clin.Endocr. 25, S. 1470 (1965).

36. Frasier, S.D., Hilburn, J.M., Matthews, N.L.: "The Serum Growth Hormone Responses to Hypoglycaemia in Dwarfism." J. Ped. 71, (5) S. 625 (1967).

37. Frasier, S.D.: "A Review of Growth Hormone Stimulation Tests in Children". Ped. 53, S. 929 (1974).

38. Frasier, S.D., Hilburn, J.M., Smith, F.G.: "Effect of Adolescence on the Serum Growth Hormone Response to Hypoglycaemia". J. Pediat. 177, S. 465 (1970).

39. Froesch, E.R., Assal, J.Ph.: "Inselzellapparat, Stoffwechsel und Pathophysiologie des Diabetes mellitus" aus "Klinik der Inneren Sekretion". Siehe Labhart, Alexis.

40. Frohmann, L.A., Mc Gillivray, M.H., Aceto, T.: "Acute Effects of Human Growth Hormone on Insulin Secretion and Glucose Utilization in Normal and Growth Hormone Deficient Subjects". J. of Endocrin. Metab. 27, S. 561 (1967).

41. Gaebler, O.H., Liu, C.H.,Zucklewski, A.: "Effects of Small Daily Doses of Growth Hormone on N_2 Output in Normal and Depancreatized Dogs". Am.J.Physiol. 187, S. 357 (1956).

42. Gershberg, H.: "Growth Hormone Content and Metabolic Actions of Human Pituitary Glands". Endocrinol. 61, S. 160 (1957).

43. Mc Gillivray, M.H., Aceto, Th., Frohman, L.A.: "Plasma Growth Hormone Responses and Growth Retardation of Hypothyroidism". Amer.J.Dis.Childh. 115, S. 273 (1968).

44. Gold, H., Spector, S., Samaan, N.A., Pearson, O.H.: "Effect of Growth Hormone on Carbohydrate Metabolism in Hypopituitary Dwarfs". Metabolism, 17, S. 74 (1968).

45. Goldfine, I.D., Cerasi, E., Luft, R.: "Glucagon Stimulation of Insulin Release in Man. Inhibition During Hypoglycaemia". J.Clin. Endocrin. Metab. 35, S. 312 (1972).

46. Greulich, W.W., Pyle, S.I.: "Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist". 2 nd edition - Stanford, Cal., Stanford University Press 1968.

47. Grill,V.: "Role of Cyclic AMP in Insulin Release". Endocrinol. 1980. Australia Academy of Science.

48. Hall, K., Luft, R., Olin, P., Åberg, B.: "Human Growth Hormone (HGH) - The History of a Hormone". Reprinted from Läkartidningen 69, S. 3481 (1972).

49. Hall, K., Olin, P.: "Sulphation Factor Activity and Growth Rate During Long-Term Treatment of Patients with Pituitary Dwarfism with Human Growth Hormone". Acta Endocrinol. 69, S. 417 (1972).

5o. Hall, R., Anderson, J., Smart, G.A., Besser, M.: "Klin. Endokrinologie - Grundlage und Praxis". Hippokrates Verlag, Stuttgart 1978.

51. Heinze, E., Beischer, W., Teller, W.M.: "Insulin Secretion in Growth Hormone-Deficient Children and the Effect of the Sulfonylurea Drug Clibenclamide on Linear Growth". Europ.J. Pediatr. in Druck.

52. Hillman, D.A., Colle, E.: "Plasma Growth Hormone and Insulin Responses in Short Children". Amer. J.Dis. Child. 117, S. 636 (1969).

53. Hubble, D.: "Studies with Human Growth Hormone". Arch. Dis.Childh. 41, S. 17 (1966).

54. Illig, R.: "Investigations of Growth Hormone Secretion in Man" aus "Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions". Ed. Prof.Dr.P. Franchimont. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1975.

55. Illig, R., Zachmann, M., Prader, A.: "Menschliches Wachstumshormon". Klin.Wschr. 47 Jhg. S. 117 (1969).

56. Illig, R., Prader; A.: "Effect of Testosterone on Growth Hormone Secretion in Patients with Anorchia and Delayed Puberty". J.Clin.Endocr. 3o, S. 615 (197o)

57. Illig, R.: "Wachstumshormonuntersuchungen bei 225 Kindern mit Minderwuchs". Schweiz. Med.Wschr. 1o2, S. 760 (1972).

58. Jarett, R.J.: "Circadian Variation in Blood Glucose Levels, in Glucose Tolerance and in Plasma Immunoreactive Insulin Levels". Acta Diabetol. Lat. 9, S. 263 (1972).

59. Josefsberg, Z., Laron, Z., Doron, M., Karp, M., Weissman, I.: "Plasma Glucagon Response to Arginine Infusion in Children and Adolescents with Constitutional (Familial) Short Stature". J.of Ped. 85 (3), S. 437 (1974).

60. Josefsberg, Z., Pertzelan, A., Klonitzki-Peleg, Sh., Kauli, R., Silbergeld-Kowadlo, A., Laron, Z.: "Comparative HGH Response to i.v. Glucagon and i.v. Arginine Stimulation Tests in Children and Adolescents". Europ.J.Pediat. 121, S. 149 (1976)

61. Kaplan, S.L., Abrams, C.A.L., Bell, J.J., Conte, F.A., Grumbach, M.M.: "Growth and Growth Hormone. I. Changes in Serum Level of Growth Hormone Following Hypoglycemia in 134 Children with Growth Retardation". Pediatr. Res. 2, 43 (1968).

62. Karp, M., Laron, Z., Doron, M.: "Insulin Response to Intravenous Glucagon in Children with Familial Constitutional Short Stature". Arch.Dis.Child. 50, S. 805 (1975).

63. Karp, M., Laron; Z., Doron, M.: "Insulin Secretion in Children with Constitutional Familial Short Stature". J.of Ped. 83, S. 241 (1973).

64. Kemmler, W., Peterson, J.D., Rubenstein, A.H. Steiner, D.F.: "On the Biosynthesis, Intracellular Transport and Mechanism of Conversion of Proinsulin to Insulin and C-Peptide". Diabetes 21, Suppl. 2, S. 572 (1972).

65. Kenny, F.M., Guyda, H.J., Wright, J.C., Friesen, H.G.: "Prolactin and Somatomedin in Hypopituitary Patients with "Catch-up" Growth Following Operations for Craniopharyngioma". J.Clin.Endocrinol. Metab. 36; S. 378 (1973).

66. Knorr, D., Butenandt, O.: "Erfahrungen mit dem Stickstoffretentionstest mit humanem hypophysären Wachstumshormon". Mschr. Kheilk. 115, S. 308 (1967).

67. Köbberling, J., Jüppner, H., Hesch, R.D.: "The Stimulation of Growth Hormone Release by ACTH and its Inhibition by Somatostatin". Acta Endocrinol. 81, S. 263 (1976).

68. Kogut, M.D., Kaplan, S.A., Shimizu, C.S.N.: "Growth Retardation: Use of Sulfation Factor as a Bioassay for Growth Hormone". Pediatr. 31, S. 538 (1963).

69. Kostyo, J.L., Isaksson, O.: "Growth Hormone and the Regulation of Somatic Growth". Int.Rev.Phys. Reproductive Physiology II, Vol. 13, S. 255 (1977).

7o. Labhart, A.: "Klinik der Inneren Sekretion". 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg- New York, 1978.

71. Laron, Z.: "Activity of Endogenous Growth Hormone". Lancet, S. 1094 (1967).

72. Laron, Z., Karp, M., Pertzelan, A., Kauli, R.: "Insulin, Growth and Growth Hormone". Israel.J.Med. Sci. 8, S. 44o (1972).

73. Laron, Z., Pertzelan, A.: "Somatotrophins in Antenatal and Postnatal Growth and Development". Lancet, S. 68o (196o).

74. Liuzzi, A., Panerai, A.E., Chiodini, P.G., Secchi, C., Cocchi, D., Botalla, L., Silvestrini, F., Müller, E.E.: "Neuroendocrine Control of Growth Hormone Secretrion: Experimental and Clinical Studies". aus "Growth Hormone and Related Peptides". siehe Ahrén.

75. Lucas, A., Blackburn, A.M., Aynsley-Green, A., Sarson, D.L., Adrian, T.E., Bloom, S.R.: "Breast vs Bottle: Endocrine Responses are Different with Formula Feeding". Lancet, S. 1267 (1980).

76. Luft, R., Cerasi, E.: "Effect of Human Growth Hormone on Insulin Production in Panhypopituitarism". Lancet 2, S. 124 (1964).

77. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., King, S., Wright, P.: "Effect of Growth Hormone on Insulin Secretion". Am.J. of Physiol. 215, S. 423 (1968).

78. Martin, J.M.:"Neurohumoral Regulation of Insulin Secretion and Glucose Utilization" aus "Obesity in Childhood". Ed. by E. Cacciari, Z. Laron, S. Raiti - Proceeding of the Sereno Symposia Vol. 17. Academic Press London - New York - San Francisco 1978 S. 6 ff.

79. Mc Cormick, K.L., Susa, J.B., Widness, J.A., Singer, D. B., Adamsons, U., Schwärtz, K.: "Chronic Hyperinsulinemia in the Fetal Rhesus Monkey: Effects on Hepatic Enzymes Active in Lipogenesis and Carbohydrate Metabolism". Diabetes 28 (12), S. 1064 (1979).

8o. Mellinghof, K.H.: "Georg Ludwig Zuelzers Beitrag zur Insulinforschung". Institut für Geschichte der Medizin, Düsseldorf, M. Triltsch-Verlag, Düsseldorf 1971.

81. Merimee, T.J., Rabinowitz, D., Fineberg, S.E.: "Arginine Initiated Release Factors Modifying the Response in Normal Man". N.Eng.J.Med. 280, S. 1434 (1969).

82. Merimee, T.J., Burgess, A., Rabinowitz, D.: "Influence of Growth Hormone on Insulin Secretion". Diabetes 16, S. 478 (1967).

83. Merimee, T.J., Rabinowitz, D., Rimoin, D.L., Mc Kusick, V.A.: "Isolated Human Growth Hormon Deficiency". Metabolism 17, S. 1005 (1968).

84. Merimee, T.J., Rabinowitz,D., Riggs, L., Burgess, J.A., Rimoin,D.L,, Mc Kusick, V.A.: "Plasma Growth Hormone after Arginine Infusion". New Engl.J.Med. 276, S. 434 (1967).

85. Merimee, T.J., Fineberg, S.E.: "Pancreatic Compartementalization of Insulin". Diabetes 22, S. 25 (1973).

86. Okada, Y., Hikita, T., Ishitobi, K., Woda, M., Santo, Y., Harada, Y.: "Human Growth Hormone Secretion after Exercise and Oral Glucose Administration in Patients with Short Stature." J.Clin.Endocrinol. 34, S.1055 (1972).

87. Ottaway, J.H.: "The Insulin-Like Action of Growth Hormone". Br.Med.J.S. 357 (1953).

88. Parker, M.L., Hammond, J.M., Daughaday, W.H.: "The Arginine Provocative Test: An Aid in the Diagnosis of Hyposomatotropism". J.Clin.Endocrinol. 27, S. 1129 (1967).

89. Pearson, O.H., Dominquez, J.M., Greenberg, E., Pazianos, A., Bronson, S.R.: "Diabetogenic and Hypoglycaemic Effects of Human Growth Hormone". Trans. Ass. Amer.Phy. 73, S. 217 (1960).

90. Pecile, A., Müller, E.: "Suppressive Action of Corticosteroids on the Secretion of Growth Hormone". J.Endocrin. 36, 401 ff. (1966).

91. Penny, R., Blizzard, R.M., Davis, W.T.: "Sequential Arginine and Insulin Tolerance Tests on the Same Day". J.Clin.Endocr. 29, S. 1499 (1969).

92. Porte, D., Pupo, A.A.: "Insulin Responses to Glucose: Evidence for a Two Pool System in Man". J.of Clin. Invest. 48, S. 2309 (1969).

93. Preece, M.A.: "Growth Hormone Deficiency - Current Problems". Eur.J.Pediatr. 132, S. 215 (1979).

94. Preece, M.A., Tanner, J.M.: "The Diagnosis an Management of Growth Hormone Deficiency". Clin.Endocrinol. 1, S. 42 (1976).

95. Quabbe, H.J., Schilling, E., Helge, H.: "Pattern of Growth Hormone Secretion During a 24-Hour-Fast in Normal Adults". J.Clin.Endocrin. 26, S. 1173 (1974).

96. Rabinowitz, D., Merimee, T.J., Burgess, J.A., Riggs, L.: "Growth Hormone and Insulin Release after Arginine: Indifference to Hyperglycemia and Epinephrine". J.of Endocrin. Metab. 26, S. 1170 (1966).

97. Ranke, M., Weber, J., Bierich, J.R.: "Long-term Response to Human Growth Hormone in 36 Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency". Eur.J. Pediatr. 132, S.221 (1979).

98. Raiti, S., Davis, W.T., Blizzard, R.M.: "A Comparison of the Effects of Insulin Hypoglycaemia and Arginine Infusion on Release of Growth Hormone". Lancet, 2, S. 1182 (1967).

99. Root, A.W., Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.: "Diagnosis and Management of Growth Retardation with Special Reference to the Problem of Hypopituitarism". J.of Ped. 78, S. 737 (1971).

100. Root, A.W., Rosenfield, R.L., Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.: "The Plasma Growth Hormone Response to Insulin-Induced Hypoglycaemia in Children with Retardation of Growth". Ped. 39 (6), S. 844 (1967).

101. Rosenstern, J.: "Über temoräre Disharmonien der körperlichen Entwicklung im Kindesalter" aus Kinderärztl. Praxis 4, S. 18 (1933).

102. Roth, J., Glick, S.M., Yelow, R.S., Berson, S.A.: "Hypoglycemia: Potent Stimulus to Secretion of Growth Hormone". Science 140, S. 987 (1963).

103. Saenger, P., Levine, L.S., Wiedemann, E., Schwartz, E., New, M.I.: "Growth with Absent Growth Hormone by Radioimmunoassay". J.Ped.Vol. 85, S.137 (1974).

104. Salter, J., Best, C.H.: "Insulin as a Growth Hormone". Br.Med.J.S. 4832 (1953).

105. Schönberg, K.D.: "Wachstumshormon im Kindesalter. Method. und klinische Untersuchungen". Habilitationsschrift Tübingen 1971.

106. Schönberg, K.D., Puttkammer, C.v., Klemm, W., Gupta, D., Bierich, J.R.: "Kurz- und Kombinationstests zur Prüfung hormonaler Insuffizienz bei minderwüchsigen Kindern". Mschr. Kinderheilkd. 123, S. 331 (1975).

107. Scow, R.O.: "Effect of GH on Growth in Hypophysectomized-Pancreatomized Rats". Endocrin. 61, S. 582 (1957).

108. Sherwood, W.C., Chance, G.W., Hill, D.E.: "A New Syndrome of Familial Pancreatic Agenesis: The Role of Insulin and Glucagon in Somatic and Cellular Growth". Pediat.Res. 8, S. 360 (1974).

109. Shizume, K., Matsuzaki, F., Sawano, S.: "Reproducibility of Plasma Growth Hormone and Insulin Responses after Double Infusion of Arginine Solution". Endocrinol.Japon 18, 253 (1971).

110. Sizonenko, P.C., Rabinowitch, A., Schneider, P., Paunier, L., Wollheim, C., Zahnd, G.: "Plasma Growth Hormone, Insulin and Glucagon Responses to Arginine Infusion in Children and Adolescents with Idiopathic Short Stature, Isolated Growth Hormone Deficiency, Panhypopituitarism and Anorexia Nervosa". Pediatr.Res. 9, S. 733 (1975).

111. Smith, D.W.: "Growth and its Discordes". W.B. Saunders Company. Philadelphia - London - Toronto 1977. Vol. XV aus der Serie: Major Problems in Clinical Pediatrics.

112. Smith, D.W.: "Einführung in die klinische Pädiatrie". Thieme-Verlag Stuttgart - New York 1980.

113. Smythe, G.A., Lazarus, L.: "Suppression of Human Growth Hormone Secretion by Melatonin and Cyproheptadine". J.Clin.Invest. 54, S. 116 (1974).

114. Sönkson, P.H.: "The Evolution of Insulin Treatment". Clin.Endocrinol. Metab. 6 (2), S. 481 (1977).

115. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Takaishi, M.: "Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity. British Children 1965". Arch.Dis.Childh. 41, S.454 (1966).

116. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Hughes, P.C.R., Vince, F.P.: "Effect of Human Growth Hormone Treatment for 1-7 Years on Growth of 1oo Children, with Growth Hormone Deficiency, Low Birthweight, Inherited Smallness, Turner's Syndrome and Other Complaints". Arch.Dis.Childh. 46, S. 745 (1971).

117. Taylor, K.W.: "The Biosynthesis and Secretion of Insulin". Clinics in Endocrinol. and Metab. 1 (3), S. 601 (1972).

118. Thompson, R.G., Rodriquez, A., Kowarski, A., Blizzard, R.M.: "Growth Hormone: Metabolic Clearance Rates, Integrated Concentrations and Production Rates in Normal Adult and the Effect of Prednisone". J.Clin.Invest. 51, S. 3193 (1972).

119. Trafford, J.A.P., Lillicrap, D.A.: "Human Growth Hormone in Pituitary Infantilism". Lancet I, S. 1130 (1963).

120. Trygstad, O.: "Human Growth Hormone and Hypopituitary Growth Retardation". Acta Paediat. Scand. 58, S. 407 (1969).

121. Underwood, L.E., van den Brande, J.L., Antony, G.J., Voina, S.J., van Wyk, J.J.: " Islet Cell Function and Glucose Homeostasis in Hypopituitary Dwarfism: Synergism between Growth Hormone and Cortisone". J.of Ped. 82 (1), S. 28 (1973).

122. Unger, R.H., Pobbs, R.: "Insulin, Glucagon and Somatostatin Secretion in the Regulation of Metabolism". Annual Rev.Phys. 40, S. 307 (1978).

123. Utiger, R.D., Parker, M.L., Daughaday, W.H.: "Studies on Human Growth Hormone". J.Clin.Invest. 41, S. 254 (1962).

124. Vimpani, G.V., Vimpani, A.F., Lidgard, G.P., Cameron, E.A.D., Farquhar, J.W.: "Prevalence of Severe Growth Hormone Deficiency". Br.Med.J. 2, S. 427 (1977).

125. Wagner, E.M., Scow, R.O.: "Effect of Insulin on Growth in Force-Fed Hypophysectomized Rats". Endocrin. 61, S. 419 (1957).

126. Weber, G.: "Hormonal Induction and Suppression of Liver Enzyme Biosynthesis". Fed.Proc. 24, S. 745 (1965).

127. Weldon, V.V., Gupta, S.K., Klingensmith, G., Clarke, W.L., Duck, S.L., Haymond, M.W., Pagliara, A.S.: "Evaluation of Growth Hormone Release in Children Using Arginine and L-Dopa in Combination". J.of Ped.87, S. 540 (1975).

128. Weldon, V.V., Gupta, S.K., Haymond,M.W., Pagliara, A.S., Jacobs, L.S., Daughaday, W.H.: "The Use of L-Dopa in the Diagnosis of Hyposomatotropism in Children". J.Clin.Endocrinol.Metab. 36, S.42 (1973).

129. Wilhelmi, A.E.: "Chemistry of Growth Hormone" aus "Handbook of Physiology Endocrinology IV, Part 2 ". Ed.Roy.O.Greep, Edwin B. Astwood. Am.Phys.Soc. Washington D.C. 1974.

130. Wise, P.H., Burnet, R.B., Geary, T.D., Berriman, H.: "Selective Impairment of Growth Hormone Response to Physiological Stimuli". Arch.Dis.Childh. 50, S. 210 (1975).

131. Wunderlich, P.: "Kinderärztliche Differentialdiagnostik". UTB Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1977.

132. v. Wyk, J., Underwood, L.: "Wachstumshormon, Somatomedine und Wachstumsstörungen". Tempo Medical Nr. 6, S. 75 (1982).

133. v. Wyk, J., Underwood, L.: "Charakteristika und Diagnostik des Zwergwuchses". Tempo Medical, Nr. 8, S. 19 (1982).

134. Yalow, R.S., Berson, S.A.: "Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man". J.Clin.Invest. 39, S. 1157 (1960).

135. Youlton, R., Kaplan, S.L., Grumbach, M.M.: "Growth and Growth Hormone. IV. Limitations of the Growth Hormone Response to Insulin and Arginine and of the Immunoreactive Insulin Response to Arginine in the Assessment of Growth Hormone Deficiency in Children". Ped. 43 (8), S. 989 (1969)

136. Zuppinger, K.A., Joss, E.E.: "Influence of Long Term Growth Hormone Therapy on Glucose Tolerance and Insulin Secretion". Acta Paediat. Scand. 60, S. 678 (1971).

Tabelle 1a : Kontrollen (13)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
K.A.	m	2	o,8	8,3	14o1,o	7,24	78o,9	6,66
G.F.	m	3	o,5	5,o	815,o	6,7o	1276,4	7,15
D.Ch.	m	1	1,5	5,4	1o75,5	6,98	1328,7	7,19
D.K.	w	2	1,o	8,3	1549,5	7,35	74o,1	6,61
Ka.A.	m	3	2,8	11,3	1431,o	7,27	872,7	6,77
Sa.R.	m	3	1,8	13,8	2264,4	7,73	2o73,3	7,64
E.M.	m	3	-	12,5	261o,o	7,87	2oo7,5	7,6o
H.M.	m	-	± o	9,8	2842,5	7,95	71o,6	6,57
Hö.M.	m	3	± o	1o,o	2122,5	7,66	2825,9	7,95
M.B.	w	2	o,8	3,3	1746,5	7,47	1189,7	7,o8
H.A.	w	3	2,5	12,5	2233,8	7,71	1616,9	7,39
W.A.	w	3	2,o	12,5	2385,o	7,78	1989,2	7,6o
Y.S.	w	3	2,o	15,o	2329,4	7,75	2669,o	7,89
		2,6	1,3	9,8	19o8,2 ± 617,6	7,5 ± o,37	1544,7 ± 72o,2	7,24 o,48

Tabelle 1b : Kontrollen (13)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
	Insulin µ E/ml					Growth Hormone ng/ml					
K.A.	8,4	29,o	11,o	5,o	29,o	1,3	16,7	5,8	1,5	2,8	16,7
G.F.	5,3	15,4	6,3	5,7	15,4	1o,2	7,3	13,9	13,6	5,5	13,9
D.Ch.	3,o	3o,o	3,o	2,7	3o,o	1,9	5,7	29,1	7,6	2,o	29,1
D.K.	5,8	39,o	8,o	3,5	39,o	o,8	2,5	18,9	2,3	1,3	18,9
Ka.A.	6,4	27,o	14,o	7,o	27,o	2,8	2,2	2,3	11,6	23,3	23,3
Sa.R.	27,2	47,3	9,4	1o,5	47,3	2,5	29,8	25,2	11,o	3,9	29,8
E.M.	13,o	4o,o	34,o	13,o	4o,o	33,5	21,1	14,6	9,6	9,9	33,5
H.M.	46,o	5o,5	13,o	16,5	5o,5	3,9	4,9	5,5	8,1	6,3	8,1
H.M.	16,5	35,o	21,o	13,o	35,o	15,3	3o,6	26,2	26,9	5,8	3o,6
M.B.	16,9	45,5	2,6	3,5	45,5	4,3	8,5	2o,8	6,o	4,5	2o,8
H.A.	16,5	33,9	19,8	25,1	33,9	13,9	12,5	26,1	3,7	9,5	26,1
W.A.	7,o	6o,o	13,o	6,o	6o,o	11,6	1,3	43,7	14,6	2,o	43,7
Y.S.	13,2	53,9	14,o	6,3	53,9	4,4	36,4	28,4	8,2	27,6	36,4
	14,2	39,o	13,o	9,1	39,o	8,2	13,8	2o,o	9,6	8,o	25,5
	± 11,6	± 12,4	± 8,4	± 6,4	± 12,4	± 9,1	± 12,1	± 11,6	± 6,6	± 8,2	± 9,8

Tabelle 2a : Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kEV - P_1 (4o)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
G.K.	m	3	3,o	8,3	1773,o	7,48	415,4	6,o3
Kö.A.	m	-	-	1o,o	14o1,o	7,24	78o,9	6,66
K.A.	w	3	1,o	1,2	424,5	6,o5	334,5	5,81
B.A.	w	3	2,8	12,8	2265,o	7,73	112o,5	7,o2
B.D.	w	3	5,o	1o,5	1o35,o	6,94	479,4	6,17
K.J.	w	3	-	13,4	1488,o	7,31	878,1	6,78
M.S.	w	3	2,3	11,8	1192,5	7,o8	648,6	6,47
D.I.	w	3	3,o	6,5	135o,o	7,21	525,3	6,26
K.G.	w	2	2,3	1o,7	1533,o	7,33	1o45,8	6,95
Mc V.S.	w	3	-	13,3	2o34,2	7,62	116,o	4,75
S.C.	w	1	1,8	8,7	1897,5	7,55	827,7	6,72
Y.A.	w	3	2,5	11,8	2539,9	7,84	55o,8	6,31
L.B.	m	3	3,2	5,2	1o15,4	6,92	1344,o	7,2o
S.K.-D.	m	3	-	11,o	126o,o	7,14	593,4	6,39
H.H.	m	1	-	5,5	657,o	6,49	533,6	6,28
F.M.	m	2	1,5	7,5	47o,3	6,15	892,5	6,79
H.R.-D.	m	3	6,o	15,8	372,o	5,92	974,1	6,88
T.O.	m	3	3,5	12,5	1371,o	7,22	4o1,6	6,oo
E.R.	m	3	5,o	13,6	1215,o	7,1o	1o2o,9	6,93
St.St.	m	2	2,3	12,8	5492,9	8,61	332,3	5,81
B.J.	m	3	-	9,7	1296,o	7,17	495,2	6,2o
F.K.-U.	m	3	-	6,9	564,o	6,34	732,8	6,6o
H.S.	m	2	-	5,6	564,o	6,34	148o,5	7,3o
Ha.S.	m	3	1,5	5,9	1147,7	7,o5	1783,8	7,49
V.B.	m	3	1,5	6,5	399,o	5,99	445,o	6,1o
Sch.S.	m	2	2,8	7,o	131,7	4,88	9o6,o	6,81
S.O.	m	3	2,2	12,2	864,o	6,76	72o,o	6,58

Fortsetzung

Tabelle 2a : Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kEV - P_1 (4o)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
Sa.O.	m	3	4,o	1o,o	2o64,9	7,63	188o,o	7,54
A.H.-J.	m	3	4,o	7,8	495,o	6,2o	23o,7	5,44
L.R.	m	3	2,5	1o,6	1498,5	7,31	1569,o	7,36
K.J.	m	1	-	4,5	39o,o	5,97	87o,3	6,77
K.P.	m	3	4,o	12,9	3111,o	8,o4	1448,7	7,28
S.S.	m	3	4,5	15,o	1837,5	7,52	551,6	6,31
W.K.	m	3	2,3	4,o	825,o	6,72	988,1	6,9o
Her.S.	m	3	2,o	13,o	22o6,5	7,7o	1o9o,5	6,99
B.A.	m	3	5,o	18,5	1o65,o	6,97	1o6o,2	6,97
B.B.	w	3	3,8	9,3	2o77,5	7,64	1528,5	7,33
E.O.	m	3	2,7	12,o	114o,o	7,o4	2487,o	7,82
R.J.	m	3	2,5	8,o	156o,o	7,35	373,7	5,92
St.M.	m	3	1,7	3,5	1566,o	7,36	1269,6	7,15
		2,7	3,o	9,6	1389,8	7,o2	893,2	6,63
					± 945,6	± o,71	± 5o6,4	± o,62

Tabelle 2b : Konstitutioneller Minderwuchs kEV - P_1 (4o)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
		Insulin µE/ml					Growth Hormone ng/ml				
G.K.	9,o	45,o	6,o	7,2	45,o	o,1	7,o	5,6	o,9	o,6	7,o
Kö.A.	8,4	29,o	11,o	5,o	29,o	1,3	16,7	5,8	1,5	2,8	16,7
K.A.	2,9	8,4	2,9	2,9	8,4	9,8	2,8	1,2	1,4	1,9	9,8
B.A.	16,o	4o,o	2o,o	15,o	4o,o	2,o	11,6	14,6	4,4	11,6	14,6
B.D.	7,8	7,6	11,o	24,o	24,o	3,9	2,9	5,5	3,4	4,4	5,5
K.J.	5,8	35,o	8,6	6,2	35,o	2,4	5,4	3,5	2,5	33,5	33,5
M.S.	1o,o	27,o	6,o	3,5	27,o	o,8	6,5	9,o	3,2	4,9	9,o
D.I.	1o,8	7,2	1o,8	43,2	43,2	3,1	4,2	8,7	2,3	1,5	8,7
K.G.	8,o	31,o	14,o	4,2	31,o	5,2	12,5	13,4	5,2	2,3	13,4
Mc V.S.	22,4	27,2	2o,1	18,8	27,2	1,1	1,2	o,5	1,1	o,9	1,2
S.C.	13,5	4o,o	11,o	11,o	4o,o	2,8	14,4	5,7	4,8	2,8	14,4
Y.A.	14,5	52,5	19,8	1o,4	52,5	2,6	9,1	4,5	2,5	1,9	9,1
L.B.	4,o	23,9	6,6	2,7	23,9	6,2	6,o	8,2	18,o	19,o	19,o
S.K.-D.	13,o	15,o	14,o	13,o	15,o	3,8	4,2	7,o	4,8	3,9	7,o
H.H.	6,2	7,2	9,o	5,2	9,o	3,3	2,8	4,8	6,2	4,6	6,2
F.M.	3,1	1o,1	2,5	3,1	1o,1	8,7	2,4	11,6	7,7	7,4	11,6
H.R.-D.	4,2	6,8	2,5	2,o	6,8	4,1	14,6	8,9	5,2	3,5	14,6
T.O.	9,6	26,o	1o,5	8,8	26,o	o,5	2,9	7,3	2,6	o,7	7,3
E.R.	4,o	22,o	11,5	1o,o	22,o	2,5	1,7	1o,2	17,5	6,8	17,5
St.St.	111,4	89,6	22,2	31,3	111,4	2,2	5,1	2,o	2,o	1,7	5,1
B.J.	6,4	26,5	12,o	3,o	26,5	8,7	2,6	1,6	5,8	4,2	8,7
F.K.-U.	5,o	8,8	5,o	5,o	8,8	24,7	5,1	1,9	3,9	2,3	24,7
H.S.	4,o	11,o	3,8	4,o	11,o	1,8	17,5	11,6	9,9	18,9	18,9
Ha.S.	5,7	29,4	4,4	3,4	29,4	2,1	7,1	29,9	18,o	6,9	29,9
V.B.	3,9	6,4	3,5	2,9	6,4	2,6	7,o	4,2	2,o	o,7	7,o
Sch.S.	1,6	1,3	1,6	1,4	1,6	4,o	9,5	8,o	5,9	9,6	9,6
S.O.	3,3	21,o	4,5	3,3	21,o	3,o	1o,o	6,6	2,6	6,6	1o,o

Fortsetzung

Tabelle 2b : Konstitutioneller Minderwuchs kEV - P_1 (4o)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
		Insulin µE/ml					Growth Hormone ng/ml				
Sa.O.	4,9	5o,3	13,5	5,2	5o,3	5,4	3,3	26,8	24,2	11,4	26,8
A.H.-J.	6,o	5,2	5,4	5,8	6,o	3,5	2,2	1,5	1,8	o,9	3,5
L.R.	8,2	39,o	4,4	4,9	39,o	1,7	17,o	9,2	19,o	12,5	19,o
K.J.	4,o	5,o	4,o	4,o	5,o	7,9	4,2	9,6	9,o	4,5	9,6
K.P.	9,6	8o,o	15,o	7,8	8o,o	8,1	26,2	1o,9	4,9	4,4	26,2
S.S.	12,o	32,o	16,o	14,5	32,o	2,8	4,1	7,3	3,3	4,7	7,3
W.K.	3,o	2o,o	4,5	3,o	2o,o	32,o	3,9	7,9	4,4	1,6	32,o
Her.S.	12,5	48,o	17,o	4,6	48,o	8,o	12,8	12,9	4,9	3,3	12,9
B.A.	9,o	7,o	8,6	3o,8	3o,8	11,1	5,8	14,6	7,1	4,7	14,6
B.B.	11,5	5o,o	1o,5	6,o	5o,o	5,1	7,6	3o,6	7,3	5,8	3o,6
E.O.	7,o	22,o	1o,o	5,o	22,o	17,5	24,7	37,8	1o,2	2,9	37,8
R.J.	23,o	33,o	6,o	3,o	33,o	1,1	2,2	1,6	5,2	5,8	5,8
St.M.	6,2	36,o	8,8	8,6	36,o	1,5	14,o	21,8	5,1	1,5	21,8
	1o,8	27,1	9,5	8,8	29,6	5,5	8,o	9,9	6,3	5,7	14,7
	± 17,o	± 19,9	± 5,5	± 9,2	± 21,1	± 6,4	± 6,2	± 8,6	± 5,6	± 6,3	± 9,3

Tabelle 3a : Hypophyseärer Minderwuchs (5)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
S.T.	w	3	3,o	5,8	1278,8	7,15	289,5	5,67
B.A.	m	-	2,o	5,5	45o,o	6,11	73,8	4,3o
S.L.	m	3	4,5	7,5	2o62,7	7,63	24o,o	5,48
B.F.	m	3	1,5	6,8	741,o	6,61	455,4	6,12
P.C.	w	3	3,5	8,2	618,5	6,43	377,6	5,93
		3	2,9	6,6	1o3o,2	6,78	287,3	5,5o
					± 655,3	± o,61	± 145,1	± o,71

Tabelle 3b : Hypophyseärer Minderwuchs (5)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
	Insulin µE/ml					Growth Hormone ng/ml					
S.T.	5,1	28,4	9,3	4,8	28,4	5,o	2,2	3,1	1,3	1,1	5,o
B.A.	5,o	5,o	5,o	5,o	5,o	o,7	o,6	o,6	o,6	o,6	o,7
S.L.	12,4	47,3	12,8	4,9	47,3	1,2	2,9	1,5	2,1	1,8	2,9
B.F.	1o,o	7,2	7,8	9,4	1o,o	3,1	3,1	5,5	3,5	3,1	5,5
P.C.	4,4	8,8	7,2	4,8	8,8	3,6	3,2	3,1	3,o	3,1	3,6
	7,4	19,3	8,4	5,8	19,9	2,7	2,4	2,8	2,1	1,9	3,5
	± 3,6	± 18,2	± 2,9	± 2,o	± 17,8	± 1,8	± 1,1	± 1,9	± 1,2	± 1,1	± 1,9

Tabelle 4a : Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kEV - P_2 (12)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
A.M.	m	3	4,5	15,5	1680,0	7,43	1551,0	7,35
S.S.	m	3	-	16,0	675,0	6,51	1496,6	7,31
R.S.	m	2	4,0	13,0	2104,5	7,65	1531,7	7,33
T.H.	m	3	2,0	14,0	3187,5	8,07	1322,1	7,19
B.H.-P.	m	3	3,3	16,0	6585,0	8,79	1088,1	6,99
P.T.	m	3	3,0	16,0	3840,0	8,25	3771,8	8,24
S.C.	m	3	-	16,0	3802,5	8,24	3291,0	8,10
S.D.	m	3	2,6	14,7	655,5	6,49	2273,4	7,73
O.C.	m	3	2,3	15,0	1380,0	7,23	2242,1	7,72
E.N.	m	2	2,3	13,0	1548,0	7,34	544,1	6,30
N.G.	m	3	-	12,5	2955,0	7,99	593,4	6,39
K.A.	m	3	4,7	16,0	840,0	6,73	601,7	6,40
		2,8	3,2	14,8	2437,8	7,56	1692,3	7,25
					± 1739,8	± 0,74	± 1036,7	± 0,65

Tabelle 4b : Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung kEV - P_2 (12)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
	Insulin µE/ml					Growth Hormone ng/ml					
A.M.	8,2	32,o	16,o	7,8	32,o	4,7	36,4	8,1	3,6	2,5	36,4
S.S.	6,o	9,o	6,8	7,4	9,o	14,3	7,1	13,1	16,7	11,6	16,7
R.S.	14,5	44,o	14,o	9,8	44,o	16,7	2o,4	16,o	4,7	3,3	2o,4
T.H.	13,o	56,o	35,o	17,5	56,o	3,8	6,3	17,5	7,6	21,8	21,8
B.H.-P.	5o,o	1o1,o	82,o	23,o	1o1,o	3,2	21,1	7,3	4,1	4,4	21,1
P.T.	15,5	1oo,o	14,o	12,5	1oo,o	3,6	4o,7	6o,o	2o,2	6,o	6o,o
S.C.	5o,o	48,o	48,o	11,5	5o,o	6,3	43,7	32,o	23,3	15,3	43,7
S.D.	2,7	13,o	5,o	5,o	13,o	15,3	19,6	32,o	13,1	6,8	32,o
O.C.	12,o	13,o	11,5	31,o	31,o	5,5	21,8	4o,7	7,o	4,9	4o,7
E.N.	5,8	34,o	11,5	6,4	34,o	2,o	3,3	7,o	3,8	6,o	7,o
N.G.	1o,o	62,o	23,o	17,o	62,o	1o,8	2,9	o,8	8,7	3,9	1o,8
K.A.	17,o	6,o	6,o	15,o	17,o	2,6	8,4	5,5	3,2	3,2	8,4
	17,1	43,2	22,7	13,7	45,8	7,4	19,3	2o,o	9,7	7,5	26,6
	± 16,o	± 32,6	± 22,6	± 7,6	± 3o,4	± 5,4	± 14,5	± 17,7	± 7,o	± 5,9	± 16,2

Tabelle 5a : Hypothyreose (2)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
B.S.	w	1	1,75	7,5	747,9	6,62	383,5	5,95
W.U.	w	3	2,o	11,1	364,5	5,9o	637,5	6,46
		2	1,9	9,3	556,2	6,26	51o,5	6,2o
					± 271,1	± o,51	± 179,6	± o,36

Tabelle 5b : Hypothyreose (2)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
	Insulin µ E/ml					Growth Hormone ng/ml					
B.S.	6,6	16,6	3,2	3,8	16,6	1,5	o,7	2,8	7,3	2,5	7,3
W.U.	3,o	4,6	4,3	3,5	4,6	1,9	8,4	8,6	2,3	2,o	8,6
	4,8	1o,6	3,8	3,7	1o,6	1,7	4,6	5,7	4,8	2,3	8,o
	± 2,5	± 8,5	± o,8	± o,2	± 8,5	± o,3	± 5,4	± 4,1	± 3,5	± o,4	± o,9

Tabelle 6a : Minderwuchs bei Chromosomenaberation (7)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	Summe GH ng/ml	ln Summe GH
W.B.	w	-	-	16,o	234o,o	7,76	1221,5	7,11
R.A.	w	3	-	12,o	2565,o	7,85	1692,o	7,43
L.C.	w	3	-	8,o	1282,5	7,16	2553,o	7,85
F.C.	w	3	-	11,8	3765,o	8,23	473,1	6,16
M.K.	w	3	2,2	12,2	1366,5	7,22	754,5	6,63
F.K.	w	-	-	-	1317,o	7,18	547,2	6,3o
B.R.	m	2	2,o	1o,5	1494,o	7,31	556,1	6,32
		2,8	2,1	11,8	2o18,6	7,53	1113,9	6,83
					+ 929,7	+ o,42	+ 773,4	+ o,65

Tabelle 6b : Minderwuchs bei Chromosomenaberation (7)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
	Insulin µE/ml					Growth Hormone ng/ml					
W.B.	6,o	6o,o	12,o	6,o	6o,o	3,8	13,6	21,9	2,6	1,4	21,9
R.A.	19,o	3o,o	36,o	2o,o	36,o	1,9	14,6	18,9	2o,4	3,1	2o,4
L.C.	15,o	18,o	12,o	1o,5	18,o	2o,4	27,6	3o,6	12,8	7,9	3o,6
F.C.	18,o	62,o	49,o	11,o	62,o	3,1	4,9	3,8	3,8	3,5	4,9
M.K.	7,8	31,o	9,o	3,3	31,o	3,6	6,8	1o,2	4,8	3,1	1o,2
F.K.	7,6	32,o	6,o	4,2	32,o	5,4	4,4	4,8	3,9	4,9	5,4
B.R.	7,8	36,o	7,2	5,4	36,o	1,5	1,4	5,1	7,9	6,8	7,9
	11,6	38,4	18,7	8,6	39,3	5,7	1o,5	13,6	8,o	4,4	14,5
	± 5,5	±16,4	±16,8	± 5,8	± 16,o	± 6,6	± 9,o	±1o,4	± 6,5	± 2,3	± 9,9

Tabelle 7a : Small for date (1o)

	Geschlecht	SD	Differenz chron.Alter/ Knochenalter	chronolog. Alter	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin	ln Summe GH ng/ml	Summe GH
B.M.	m	3	1,5	6,5	933,o	6,84	1818,6	7,51
K.S.	m	3	3,o	7,5	2253,o	7,72	3483,o	8,16
N.B.	m	3	o,4	7,4	1134,o	7,o3	1oo3,5	6,91
L.D.	m	3	-	5,5	42,9	3,76	2337,3	7,76
G.M.	m	3	2,3	6,3	1782,o	7,49	725,4	6,59
G.J.	m	3	-	1,2	833,3	6,73	1728,2	7,45
M.C.	w	3	-	4,3	159o,o	7,37	1o16,3	6,92
H.T.	w	1	2,o	5,5	927,o	6,83	754,4	6,63
K.U.	w	3	-	1o,5	864,o	6,76	2o87,o	7,64
W.W.	m	2	2,5	7,5	993,o	6,9o	1119,3	7,o2
		2,7	2,o	6,2	1135,2	6,74	16o7,3	7,26
					± 6o8,9	± 1,1o	± 869,1	± o,52

Tabelle 7b : Small for date (1o)

	o'	2o'	6o'	9o'	Max.	o'	3o'	6o'	9o'	12o'	Max.
	Insulin µE/ml					Growth Hormone ng/ml					
B.M.	6,o	13,o	11,o	8,2	13,o	4,1	11,6	39,3	6,5	2,3	39,3
K.S.	7,4	26,o	32,4	26,o	32,4	11,9	11,9	45,1	43,7	18,9	45,1
N.B.	11,o	19,o	5,8	15,o	19,o	2,9	3,6	4,7	2o,4	6,7	2o,4
L.D.	o,5	o,6	o,3	o,5	o,6	6,8	23,4	35,7	13,4	4,2	35,7
G.M.	16,o	3o,o	17,o	8,8	3o,o	4,1	6,o	8,7	5,1	4,7	8,7
G.J.	7,8	9,o	1o,1	9,6	1o,1	1o,8	16,7	16,o	13,8	11,5	16,7
M.C.	8,o	27,o	19,o	6,o	27,o	3,9	18,9	7,9	3,9	2,5	18,9
H.T.	4,o	21,o	6,o	3,8	21,o	6,o	6,3	4,7	8,4	5,7	8,4
K.U.	5,4	22,o	2,5	3,2	22,o	9,3	9,o	39,3	12,5	8,2	39,3
W.W.	3,o	27,o	3,6	2,o	27,o	4,5	16,7	1o,5	5,8	4,1	16,7
	6,9	19,5	1o,8	8,3	2o,2	6,4	12,4	21,2	13,4	6,9	24,9
	± 4,3	± 9,3	± 9,7	± 7,5	± 9,9	± 3,2	± 6,4	± 16,5	± 11,8	± 5,o	± 13,6

Tabelle 8 : Kontrollgruppe aus normalwüchsigen Jugendlichen (Sizonenko)

	Geschlecht	chron.Alter	Insulin µE/ml o'	3o'	6o'	9o'	Summe Ins. µE/ml	ln Summe Insulin
Q.E.	m	12,5	9,0	39,0	14,0	16,0	1965,0	7,58
C.J.M.	m	13,5	9,2	34,0	6,0	3,0	1383,0	7,23
H.F.	w	13,9	13,0	107,0	17,0	7,0	402o,0	8,30
F.B.	m	14,2	10,0	39,0	39,0	10,0	2640,0	7,88
E.J	m	14,5	9,0	96,0	23,0	9,0	3840,0	8,25
Z.M.	m	14,7	6,5	64,0	14,0	13,0	2632,5	7,88
B.B.	w	14,0	21,5	159,0	29,0	14,0	6172,5	8,73
		13,9	11,2	76,9	20,3	10,3	3093,3	7,98
			± 4,9	±46,4	±11,0	± 4,5	±1582,2	±0,49

LEBENSLAUF

Am 22. Mai 1958 wurde ich als Tochter von Bernhard Schmidt und Hannelore Schmidt, geb. Kühn, in Stuttgart geboren.
Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule Hoyren in Lindau. Von dort wechselte ich 1968 auf das Bodensee-Gymnasium Lindau. Im Juni 1977 bestand ich das Abitur.
Zum Wintersemester 1977/78 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Medizinisch-Technischen Hochschule Ulm. Nach dem Sommersemester 1978 wechselte ich an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Im August 1979 bestand ich das Physikum, ein Jahr später den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Von September 1980 bis April 1981 studierte ich an der Medical School of Cambridge.
Im Frühjahr 1983 bestand ich den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung.
Das Praktische Jahr begann ich mit dem Wahlfach Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten an der Universität Tübingen. Die Abschnitte Chirurgie und Innere Medizin absolvierte ich an dem Lehrkrankenhaus Reutlingen.
Am 10. April 1984 legte ich den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung in Reutlingen erfolgreich ab und erhielt die Approbation als Arzt.
Seit September 1983 bin ich mit Dr. Klaus Hornung verheiratet.
Seit September 1984 bin ich als Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Reutlingen, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, angestellt.